

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Virusiniai hepatitai ir nėštumas: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Viral Hepatitis and Pregnancy: a Clinical Case and Literature Review

Luiza Vachliajeva VI kursas, 15 gr.

VU MF Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

2022-05-19

luiza.vachliajeva@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	2
ĮVADAS	3
TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	3
KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	4
LITERATŪROS APŽVALGA	7
Literatūros šaltinių atrankos kriterijai	7
Hepatitis A	7
Hepatitis B	9
Hepatitis C	14
APTARIMAS	18
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	19
LITERATŪROS SĄRAŠAS	20

SANTRAUKA

Virusinių hepatitų paplitimas pasaulyje sparčiai didėja. Nėštumo metu ši infekcija gali ženkliai padidinti motinos ir vaisiaus perinatalinį sergamumą bei mirtingumą, todėl ypatingai svarbu atsižvelgti į moters kepenų būklę, nėštumo įtaką virusinės infekcijos klinicinei eigai bei viruso ar kepenų ligos poveikį besivystančiam vaisiui. Galima išskirti penkis kepenims specifiskus virusus – hepatito A, B, C, D, E, kurių kiekvienas turi ligai būdingą epidemiologiją, komplikacijų riziką bei atsaką į antivirusinį gydymą. Siekiant sumažinti nėščiųjų sergamumą, mirtingumą ir kepenų transplantacijos dėl minėtų virusų sukeltų infekcijų poreikį, būtina daugiadalykės komandos priežiūra, ankstyva diagnostika, profilaktikos priemonės, saugaus žindymo skatinimas, infekcijos gydymas ir imunoprofilaktika. Infekcijos perdavimo iš motinos vaisiui prevencija yra labai svarbi siekiant sumažinti pasaulinę lėtinių ligų naštą, todėl virusinio hepatito prevencijos strategijose turi būti atsižvelgta į šalies sveikatos priežiūros ir socioekonominius iššūkius. Šioje literatūros apžvalgoje yra išsamiai aprašoma virusinių hepatitų A, B ir C etiologija, epidemiologija, klinikinis pasireiškimas, gydymas bei infekcijos perdavimo vaisiui rizika ir jos prevencija. Literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed, UpToDate ir Google Scholar duomenų bazines. Naudoti raktiniai žodžiai: viral hepatitis, pregnancy, mother-to-child transmission, delivery, management ir jų deriniai. Atrinkti ir išanalizuoti 55 pilno teksto straipsniai anglų kalba, atitinkantys darbo tikslą. Taip pat šiame moksliniame darbe pateikiama ir nėščiosios, sergančios virusiniais hepatitais B, C, žmogaus imunodeficito virusu ir tuberkulioze, klinikinio atvejo analizė, jame aprašyta nėščiosios priežiūra lyginama su mokslinėje literatūroje pateiktomis rekomendacijomis.

Raktažodžiai: virusinis hepatitas, nėštumas, perinatalinė infekcija, prevencija, gydymas.

SUMMARY

The global prevalence of viral hepatitis is very high and is increasing rapidly over the years. The infection affects pregnant women by causing maternal and perinatal morbidity and mortality. There are five liver-specific viruses (hepatitis A, B, C, D, E), each with unique epidemiology, risk of complications and response to antiviral treatment. A multidisciplinary approach to the management of viral hepatitis in pregnancy is essential in order to reduce

mortality, morbidity and need for liver transplantation, it involves screening, treatment, immunoprophylaxis, various prevention techniques and encouragement of safe breastfeeding. The prevention of mother-to-child transmission is key to reducing the global burden of chronic viral hepatitis, and prevention strategies must include local healthcare and socioeconomic challenges. This literature review summarises the etiology, epidemiology, prevalence, clinical manifestation, management and mother-to-child prevention of viral hepatitis A, B, and C. A scientific review of 55 publications was performed. Articles were selected using PubMed, UpToDate and Google Scholar databases. The review includes publications in English. Also, we present a case report of a pregnant woman infected with hepatitis B, C, human immunodeficiency virus and tuberculosis.

Keywords: viral hepatitis, pregnancy, mother-to-child transmission, management.

ĮVADAS

Virusinių hepatitų paplitimas pasaulyje sparčiai didėja. Nėštumo metu ši infekcija gali ženkliai padidinti motinos ir vaisiaus perinatalinį sergamumą bei mirtingumą, todėl ypatingai svarbu atsižvelgti į moters kepenų būklę, nėštumo įtaką virusinės infekcijos klinikinei eigai bei viruso ar kepenų ligos poveikį besivystančiam vaisiui. Virusinių hepatitų keliama rizika nėštumo metu yra neabejotina, tačiau didžiausias pavojus moters ir vaisiaus sveikatai kyla dėl ūminio hepatito A viruso (HAV) arba hepatito E viruso infekcijos. Pagrindinė hepatito B viruso (HBV), hepatito C viruso (HCV) ir hepatito D viruso rizika yra susijusi su motinos kepenų ligos sunkumu bei HBV ir HCV perdavimo iš motinos vaikui rizika. Infekcijos perdavimo iš motinos vaisiui prevencija yra labai svarbi siekiant sumažinti pasaulinę lėtinių ligų naštą, todėl virusinio hepatito prevencijos strategijose turi būti atsižvelgta į regiono sveikatos priežiūros ir socioekonominius iššūkius (1).

TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Šio darbo tikslas - pateikti išsamią nėščiųjų, sergančių virusiniais hepatitais A, B ir C priežiūros mokslinės literatūros analizę ir aptarti nėščiosios, sergančios hepatitais B ir C, klinikinį atvejį.

Uždaviniai:

1. Apžvelgti virusinių hepatitų A, B, C infekcijos perdavimo vaisiui riziką ir pagrindinių profilaktikos priemonių, mažinančių šią riziką vertinimą.
2. Aprašyti nėščiosios, sergančios hepatitais B ir C, nėštumo eigą, nėštumo ir gimdymo priežiūrą.
3. Įvertinti virusiniais hepatitais ir kita koinfekcija sergančios nėščiosios priežiūros ypatumus.
4. Palyginti aprašomo klinikinio atvejo nėščiosios priežiūrą su mokslinėje literatūroje pateiktomis rekomendacijomis.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

33 m. pacientė 2019 m. kovo 8 d. stacionarizuota į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Akušerijos ir ginekologijos centrą Perinatologijos koordinavimo centro siuntimu dėl nustatyto vaisiaus augimo sulėtėjimo bei oligohidramniono, esant hepatitui B, hepatitui C, infiltracinei tuberkuliozei, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai, intraveninių narkotikų vartojimui. Nėštumas ketvirtas, gimdymas trečias, 36 nėštumo savaitės. Iš ligos ir gyvenimo anamnezės žinoma, kad nuo 1998 m. iki šiol su pertraukomis pacientė vartoja intraveninius narkotikus, o nuo 2018 m. spalio 18 d. dalyvauja metadono programoje – vartoja metadono 115 mg per parą. 2008 m. pacientei pirmą kartą nustatytas lėtinis hepatitas C ir lėtinis hepatitas B. Infiltracinė plaučių tuberkuliozė diagnozuota 2018 m. lapkričio 20 d., gydyta stacionare iki 2019 m. sausio 18 d., tęsė gydymą tiesiogiai stebimo trumpo gydymo kurso DOTS (*angl. Directly-Observed Treatment, Short-course*) kabinete tab. Isoniazidi et rifampicini 300/450 mg *per os* 1 kartą per dieną. 2018 m. lapkričio 21 d. atliktas ŽIV *combo* testas buvo neigiamas. ŽIV infekcija pirmą kartą nustatyta 2019 m. vasario 15 d., pacientė tirta ir konsultuota infektologo Centro poliklinikoje. 2019 m. vasario 22 d. pradėta antiretrovirusinė terapija pagal schemą: tab. Lamivudini 150 mg et zidovudini 300 mg po 1 tabletę 2 kartus per dieną *per os* ir tab. Raltegraviri 400 mg po 2 tabletes 2 kartus per dieną *per os*. 2019 m. kovo 5 d. atliktas CD4 (*angl. Cluster of Differentiation 4*) tyrimas, kurio rezultatas - 848/mm³.

Hospitalizacijos dieną pacientės bendra būklė patenkinama. Vaisiaus judesius jautė gerai. Temperatūra 36,4°C, pulsas 80 k./min., arterinis kraujospūdis 126/70 mmHg. Vaisiaus širdies ritmas reguliarus, širdies susitraukimų dažnis 128 k./min. Nestresinis testas reaktyvus. Gimdos tonusas normalus. Apžiūra makšties skėtikliais: išoriniai lytiniai organai ir makštis

be matomos patologijos, makštyje įprastinės išskyros, gimdos kaklelis retroponuotas; ultragarsinio tyrimo metu, naudojant makštinį daviklį, įvertintas gimdos kaklelio ilgis - 4 cm, vidiniai žiomenys uždari.

2019 m. kovo 8 d.- 2019 m. kovo 12 d. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Akušerijos ir ginekologijos centre atliktuose tyrimuose:

- 2019 m. kovo 8 d. bendrojo šlapimo tyrimo rezultatai normos ribose; bendrajame kraujo tyrime stebima normocitinė normochrominė anemija Hgb 102 g/l (norma-110 g/l); biocheminiame kraujo tyrime stebima padidėjusi CRB koncentracija 14,1 mg/l (norma≤5 mg/l), padidėjusios aspartataminotransferazės (AST) 76 U/L (norma≤40 U/L) ir alaninaminotransferazės (ALT) 48 U/L (norma≤40 U/L) koncentracijos.
- 2019 m. kovo 12 d. biocheminiame kraujo tyrime stebima sumažėjusi CRB koncentracija (14,1->1,73 mg/l); ADTL (silicio) (s): 31,9 (norma 28-40 s); SPA (%): 127 (norma 7-130 %); INR (Owren): 0,91 (norma 0,90-1,19); fibrinogenas (Klauso) (g/L): 5,15 (norma 2-4 g/L); D-dimerai (D-DU) (μg/L): 670 (norma<500 μg/L); nustatyta kraujo grupė: 0; RHD teigiamas.
- 2019 m. kovo 13 d. bendrajame kraujo tyrime anemija koreguota, stebima teigiama hemoglobino dinamika Hgb 102->113 g/l; biocheminiame kraujo tyrime: CRB (mg/l): 1,73; HBe antikūnai (s/co): 1,79; HBs antikūnai: NEIGIAMAS; HBs antikūnai (mIU/ml): 0,13; HBc antikūnai: NEIGIAMAS; HBc antikūnai (s/co): 0,16; HBe antikūnai: NEIGIAMAS.

Instrumentiniai tyrimai:

- vaisiaus ultragarsinis tyrimas. Vaisių skaičius: 1; padėtis: išilginė; pirmėiga: galvos; Cor +; Judesiai +; AFV: 0,8 cm; AFI: 0,8; placenta: dugne; vaisiaus širdies ritmas: 157 kartai/min; doplerometrija: *a. umbilicalis* S/D: 2,4; *a. umbilicalis* RI: 0,58; *a. umbilicalis* PI: 0,87

2019 m. kovo 13 d. nėščioji pakartotinai konsultuota infektologo, rekomenduota gimdyti cezario pjūvio operacijos būdu, naujagimio nežindyti krūtimi, po operacijos tęsti skiriamą antiretrovirusinį gydymą, jei nebus gydoma dėl tuberkuliozės, tab. Raltegraviri dozę sumažinti iki 400 mg 2 kartus per dieną. Taip pat, pasiūlytas ištyrimas dėl HCV ir HBV infekcijos: HBsAg, anti-HBcor, anti-HBs ir anti-HCV tyrimai. Bendro aptarimo metu dėl vaisiaus augimo sulėtėjimo ir ŽIV infekcijos buvo nuspręsta nėštumo netęsti ir užbaigti

operaciniu būdu. Cezario pjūvio operacija suplanuota 2019 m. kovo 14 d. Skirta priešoperacinė antibiotikų profilaktika Reflini 2 g į veną vienkartina.

2019 m. kovo 14 d. 10:01 val. cezario pjūvio operacijos metu gimė moteriškos lyties, 1970 g svorio, 44 cm ūgio naujagimis pagal Apgar įvertintas 8/9 balų. Operacijos metu kraujavimo po gimdymo profilaktikai į veną suleista Oxytocini 10 VV. Po operacijos skirta: Sol. Ringeri 1000 ml į veną 2 kartus, Sol. Natrii Chloridi 0.9% 500ml į veną 2 kartus, Sol. Morphyni 1% 1,0 ml į poodį 1 kartą, Supp. Diclophenaci 100 mg į išangę 2 kartus per dieną 2 dienas, Ketanovi 60 mg į raumenį 1 kartą per dieną 2 dienas, Tab. Bromocriptini 2,5 mg per os 2 kartus per dieną 2 dienas. Pacientė taip pat vartojo Combivir (Tab. Lamivudini et zidovudini 150/300 mg) po 1 tabletę 2 kartus per dieną ir Isentress (tab. Raltegraviri 400 mg) po 1 tabletę 2 kartus per dieną. Po operacijos pacientės būklė buvo patenkinama, pjūvis gijo pirminiu būdu.

2019 m. kovo 8 d.-2019 m. kovo 16 d. Akušerijos ir ginekologijos centre taikytas gydymas:

1. Tab. Isentress 400 mg gerti po 2 tab. 2 k./d.
2. Tab. Combivir 150 gerti po 1 tab. 1 k./d.
3. Metadoni 110 ml per parą gerti 1 k./d.
4. Tab. Isoniazidi 300 mg gerti 1 k./d.
5. Tab. Rifampicini 450 mg g gerti 1 k./d.

2019 m. kovo 16 d. pacientė išrašyta į namus. Rekomenduotas tausojantis režimas, dieta, krūtų priežiūra, paskirta tab. Bromocriptini 2,5 mg 2 kartus per dieną *per os*, 6 /7-tą parą po operacijos ištraukti odos siūlą. Gydytojo akušerio ginekologo konsultacija po 6-8 savaičių. Tolesnė priežiūra pirminėje sveikatos priežiūros įstaigoje. Tęsti gydymą pagal infektologo rekomendacijas: Combivir (tab. Lamivudini et Zidovudini 150/300 mg) po 1 tabletę 2 kartus per dieną ir Isentress (tab. Raltegraviri 400 mg) po 1 tabletę 2 kartus per dieną deriniu. Infektologo ir fizinio tolimesnis stebėjimas.

Po gimdymo 2019 m. balandžio 3 d. pacientei buvo atlikta krūtinės ląstos rentgenograma: aiškių infiltracinių pakitimų nematyti. L1/L0 židiniai, šaknys pakankamai struktūrinės, piešinio nežymiai gausiau abipus, diafragmos skliautai lygūs, sinusai laisvi, pleuros ertmėje skysčio-oro nėra, širdies kontūras neapibrėžtas. Taip pat atliktas mikrobiologinis tuberkuliozės tyrimas: tiriamoji medžiaga: skrepliai; mikroskopija Cylio-Nilseno būdu: RAB(-). 2019 m. balandžio 5 d. konsultuota pulmonologo, rekomenduota tęsti

palaikomąjį gydymą 2 antituberkulioziniais vaistais DOTS kabinete bei kontrolė po 1 mėnesio. Numatomas gydymas iki 120 dozių.

2019 m. balandžio 5 d. koreguota antiretrovirusinė terapija, skirta tab. Tenofoviri 245 mg et emtricitabini 200mg 1 kartą per dieną ir tab. Raltegraviri 400mg po 2 tabletes 2 kartus per dieną. 2019 m. birželį baigtas gydymas nuo tuberkuliozės. 2019 m. spalio 6 d. pabaigus prieštuberkuliozinį gydymą koreguota antiretrovirusinė terapija, skirta tab. Tenofoviri 245mg et emtricitabini 200mg 1 kartą per dieną ir tab. Raltegraviri 400mg po 1 tabletę 2 kartus per dieną. Gydymą toleravo gerai, akcentuota reguliaraus medikamentų vartojimo svarba.

LITERATŪROS APŽVALGA

Aprašyto klinikinio atvejo metu stebėta nėščiosios, sergančios virusiniais hepatitais B, C, ŽIV bei tuberkulioze, priežiūra ir gydymas. Pastebėta, kad ŽIV ir tuberkulioze sergančios nėščiosios labai dažnai serga virusiniais hepatitais B ir C. Galima išskirti penkis kepenims specifiskus virusus – hepatito A, B, C, D, E, kurių kiekvienas turi ligai būdingą epidemiologiją, komplikacijų riziką bei atsaką į antivirusinį gydymą. Šioje literatūros apžvalgoje yra išsamiai aprašoma virusinių hepatitų A, B ir C etiologija, epidemiologija, klinikinis pasireiškimas, gydymas bei infekcijos perdavimo vaisiui rizika ir jos prevencija. Analizuojamoje klinikinėje situacijoje nėščioji virusiniu hepatitu A nesirgo, tačiau dėl keliamo pavojaus nėščiajai ir vaisiui, apžvalgoje ši ūmi būklė yra aprašoma.

Literatūros šaltinių atrankos kriterijai

Literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed, UpToDate ir Google Scholar duomenų bases. Naudoti raktiniai žodžiai: viral hepatitis, pregnancy, mother-to-child transmission, delivery, management ir jų deriniai. Atrinkti ir išanalizuoti 55 pilno teksto straipsniai anglų kalba, atitinkantys darbo tikslą.

Hepatitis A

Hepatito A infekciją sukelia hepatito A virusas. Žmogus yra vienintelis žinomas šios infekcijos šaltinis (2). Virusas plinta fekaliniu-oraliniu būdu (tiesioginio kontakto su užsikrėtusiais asmenimis metu arba vartojant užkrėstą ir termiškai neapdorotą maistą,

vandenį). Nustatyta, kad kasmet pasaulyje hepatito A virusu užsikrečia maždaug 1,4 mln. populiacijos. Paplitimas skiriasi priklausomai nuo geografinės padėties ir ją atspindinčių socioekonominių sąlygų, kurios predisponuoja arba apsaugo nuo infekcijos plitimo fekaliniu-oraliniu keliu. Didelio hepatito A viruso (HAV) endemiškumo (didžioji dalis Afrikos ir dalis Azijos regionų) regionuose dažniausiai susergama vaikystėje, ligos eiga neretai besimptomė, susiformavęs imunitetas apsaugo nuo užsikrėtimo vyresniame amžiuje. Mažo ir vidutinio endemiškumo regionuose (JAV ir Vakarų Europa) vaikai serga rečiau, todėl daugiau suaugusiųjų yra imlūs infekcijai (1,3). Pagrindiniai infekcijos plitimo rizikos veiksniai yra tiesioginis kontaktas tarp žmonių namų ūkiuose, lytinių santykių metu, darželiuose, slaugos namuose; kontaktas su užterštu maistu ar vandeniu, vartojant žalią ar termiškai neapdorotą maistą, vandenį; kraujo transfuzijos; intraveninių narkotikų vartojimas (4,5). Perinatalinis infekcijos perdavimas iš motinos vaisiui yra labai retas (6).

Vidutiniškai ligos inkubacinis periodas trunka 4 savaites (nuo 2 iki 6 savaitžių). Ūminės HAV infekcijos simptomai yra bendras silpnumas, nuovargis, pykinimas, vėmimas, svorio netekimas, kurie paprastai trunka ne ilgiau kaip 2 mėnesius. Nėštumo metu ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas tokiems simptomams, kaip: karščiavimas, pilvo skausmas, gelta, niežulys, tamsus šlapimas. Todėl svarbu hepatito A infekciją diferencijuoti su nėščiųjų cholestaze, o nėštumo pradžioje su nėščiųjų hiperemeze. Galima ir atipinė ligos eiga, pasireiškianti recidyvuojančiu hepatitu, lydimu bifaziu aminotransferazių padidėjimu kas 4-7 savaites, iki 6 mėnesių užsitęsusia cholestaze ir ūminiu inkstų pažeidimu (2). Ūminiam hepatitui A nėra būdinga lėtinė eiga (7). HAV kraujyje ir išmatose galima aptikti praėjus 10-12 dienų nuo ligos pradžios (7,8). Diagnostika remiasi HAV imunoglobulino M aptikimu serume 5-10 inkubacinio periodo dieną (3), kartu dažnai būna padidėjusios bendrojo bilirubino, šarminės fosfatazės, AST ir ALT koncentracijos kraujo serume. Anti-HAV IgG serume yra aptinkami pasibaigus ūmiam laikotarpiui ir išlieka aptinkami po ligos (rodo persirgtą infekciją). Nėštumas neturi neigiamo poveikio HAV infekcijos eigai, tačiau infekcija nėštumo metu gali būti susijusi su didesne komplikacijų motinai rizika, o tam tikrais atvejais, esant sunkiam kepenų funkcijos nepakankamumui, gali būti indikuojamas ir priešlaikinis gimdymo sužadinimas (2). Priešlaikinio gimdymo dažnis tarp nėščiųjų, sergančių HAV, yra daugiau nei 60 proc. Dažniausiai sergančios ir prieš laiką pagimdžiusios nėščiosios karščiuoja, joms nustatoma hipoalbuminemija (albumino mažiau nei 30 g/l) (7). Kitos galimos komplikacijos yra priešlaikinis neišnešiotą vaisiaus dangalų plyšimas, placentos atšoka ir kraujavimas iki gimdymo (2).

Hepatito A gydymas nėštumo metu yra palaikomasis ir apima tinkamos hidratacijos ir mitybos užtikrinimą, antiemetikų ir antipiretikų skyrimą (1,3). Paprastai pasveikstama per du mėnesius, tačiau mažiau nei 1 proc. atvejų liga gali progresuoti iki žaibinio hepatito su kepenų nepakankamumu ir encefalopatija, kai reikėtų kepenų transplantacijos. Tokios komplikacijos yra labiausiai būdingos ŽIV ir (arba) lėtiniu hepatitu sergantiems ligoniams (2,3). Antivirusinio gydymo nėra, tačiau ikiklinikinių *in vitro* tyrimų duomenys rodo galimą sofosbuviro poveikį prieš HAV (9). Moterims, kurios nėštumo metu potencialiai susiduria su infekcijos šaltiniu, yra galima pasyvi imunoprofilaktika HAV imunoglobulinu (2).

Nespecifinę hepatito A viruso infekcijos profilaktiką sudaro bendrosios higienos priemonės-tinkamo geriamo vandens vartojimas, rankų higiena. Tokiu būdu įmanoma išvengti infekcijos plitimo fekalinio-oraliniu keliu. Nėščiąjų specifinė profilaktika vakcina nuo hepatito A yra taip pat galima ir saugi (10). Didelės rizikos nėščiosioms, gyvenančioms vidutinio ir didelio HAV endemiškumo šalyse arba keliaujančioms į šias šalis gali būti atliekama dviejų dozių vakcinacija su 6 mėnesių pertrauka (11). Hepatitu A sergančių moterų naujagimių žindymas yra sąlyginai saugus. Nors HAV RNR, anti-HAV IgG ir IgM gali būti aptinkami motinos piene, žindymas nėra susijęs su naujagimių infekcija ir yra skatinamas (2).

Hepatitis B

Virusinio hepatito B sukėlėjas-hepatito B virusas (HBV), priklausantis *Hepadnaviridae* šeimai, *Orthohepadnavirus* genčiai. HBV virionas yra 42 nm skersmens sferinė struktūra, sudaryta iš išorinio lipidinio apvalkalo, nukleokapsidės ir dviejų žiedo formos DNR spiralių. Virusas turi 3 antigenus: paviršinį antigeną (toliau-HBsAg), kuris sudaro išorinį apvalkalą; viruso nukleokapsidę gaubiantį šerdies antigeną (toliau-HBcAg); e antigeną (toliau-HBeAg). HBsAg paprastai nurodo esamą aktyvią hepatito B infekciją, kraujo serume atsiranda likus kelioms savaitėms iki simptomų atsiradimo ir ilgą laiką išlieka teigiamas. Anti-HBs serume atsiranda sveikstant po ūminės fazės ir yra persirgtos infekcijos įrodymas, kuris 80 proc. ligonių išlieka aptinkamas visą gyvenimą (2). HBcAg lieka hepatocituose ir į kraują nepatenka, o anti-HBc antikūnai kraujyje atsiranda anksčiausiai ir yra patikimas ūmios HBV infekcijos rodiklis. Anti-HBc IgM atsiranda ligos pradžioje ir išnyksta per 6 mėnesius, o anti-HBc IgG išlieka visam gyvenimui ir vertinami kaip buvusios HBV infekcijos serologinis žymuo. HBeAg rodo užkrečiamumą ir ligos sunkumą, lėtinę ligos eigą tikėtina, kai HBeAg išlieka teigiamas 2-3 mėnesius po ūminės fazės (1). Šio antigeno aptikimas koreliuoja su

padidėjusiu HBV DNR kiekiu. HBV DNR rodo viruso dalelių koncentraciją ir yra pats specifiskiausias hepatito B žymuo, nustatomas tikro laiko polimerazės grandininės reakcijos (TL-PGR) kiekybiniu metodu. Virusų DNR gali būti aptinkama beveik visuose organizmo fiziologiniuose skysčiuose: didžiausia HBV koncentracija yra nustatoma kraujo serume bei žaizdų eksudate, vidutinė koncentracija-spermoje, makšties skystyje ir seilėse, o maža arba neaptinkama-šlapime, išmatose, prakaitu, ašarose ir motinos piene. Taigi, ūminė ir lėtinė infekcija yra nustatoma radus HBsAg kraujyje, o HBeAg ir HBV DNR atspindi viruso replikacijos lygį, antivirusinio gydymo poreikį ir jo efektyvumą (1,2).

Nėštumo metu vykstantys imunologiniai, metaboliniai ir hemodinamikos pokyčiai dažniausiai padeda diagnozuoti ligą, o kartais pablogina jau diagnozuotos ligos eigą. Kepenų ligos progresavimą gali būti sunku įvertinti dėl normalių fiziologinių pokyčių nėštumo metu, kurie gali tik imituoti klinikinius lėtinės kepenų ligos požymius. Ypač dažnai albumino ir hematokrito kiekis serume sumažėja, o šarminės fosfatazės ir alfa fetoproteino koncentracijos padidėja. Su nėštumu susiję imunologiniai pokyčiai taip pat gali padidinti ligos paūmėjimų riziką ir HBV DNR viremiją, tačiau dauguma tyrimų parodė, kad HBV DNR lygis nėštumo metu išlieka pastovus.

Ūminis virusinis hepatitas yra dažniausia geltos nėštumo metu priežastis. Kitos priežastys yra su nėštumu susijusios kepenų ligos: ūminė riebalinė nėsčiųjų hepatozė, HELLP (*angl. (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets)*) sindromas ir intrahepatinė cholestazė. Ūminė hepatito B infekcija nėštumo metu dažniausiai būna nesunki ir nesusijusi su padidėjusiu mirtingumu ar teratogeniškumu. Nors ši ūmi būklė nėra nėštumo nutraukimo indikacija, yra mokslinių tyrimų, rodančių jos ryšį su mažesniu naujagimių svoriu ir neišnešiotumu. Ūminė HBV infekcija, pasireiškusį ankstyvuojančią nėštumo laikotarpį, siejama su 10 proc. perinataliniu infekcijos perdavimo dažniu. Šis skaičius gali padidėti iki 60 proc., kai nėsčioji suseraga prieš pat gimdymą arba jo metu (2). Pageidautina stebėti nėštumo eigą ir, jeigu nėsčiosios HBV paviršinis antigenas yra teigiamas (HBsAg(+)) arba kraujo serume aptinkama HBV DNR, naujagimiui kartu su pirmąja hepatito B vakcinos doze iš karto po gimimo turi būti skiriamas ir hepatito B imunoglobulinas (HBIG) (12).

Antivirusinės terapijos tikslingumas vertinamas prieš gimdymą, kai nustatoma didelė HBV DNR viremija. Ūminės HBV infekcijos gydymas iš esmės yra palaikomasis. Reikėtų stebėti kepenų funkcijos rodiklius ir protrombino laiką. Antivirusinis gydymas paprastai nėra reikalingas, išskyrus moteris, sergančias ūminiu kepenų nepakankamumu arba užsitęsusiu sunkiu hepatitu. Tokiais atvejais antivirusinis vaistas turėtų būti pasirenkamas atsižvelgiant į numatomą gydymo trukmę, vaisto prieinamumą bei kainą. Tenofoviro dizoproksilio

fumaratas (TDF) 300 mg/d arba lamivudinas 100 mg/d yra pirmo pasirinkimo medikamentai, saugūs nėščiajai ir vaisiui, taip pat ir rezistentiškumo šiems vaistams išsivystymo rizika yra maža dėl trumpos gydymo trukmės.

Hepatito B virusas yra labiausiai paplitusi lėtinio hepatito forma pasaulyje, o nešiotojai šią ligą gali platinti ilgą laiką iki pirmųjų simptomų pasireiškimo. Lėtinė HBV infekcija yra pagrindinis lėtinio kepenų nepakankamumo, cirozės bei hepatoceliulinės karcinomos (HCC) rizikos veiksnys (13). 2016 metų PSO duomenimis yra nustatyta apie 257 mln. sergančiųjų lėtiniu hepatitu B ir 877 tūkst. mirčių nuo šios ligos sukeltos kepenų cirozės bei hepatoceliulinės karcinomos. Hepatito B paplitimas yra didžiausias vakarų Ramiojo vandenyno regione (6,2 proc.) ir Afrikos regionuose (6,1proc.) (1). Viduržemio jūros rytiniame regione, pietryčių Azijos bei Europos regionuose užsikrėtę asmenys sudaro atitinkamai 3,3 proc., 2,0 proc. ir 1,6 proc. visų gyventojų. JAV tik 0,7 proc. populiacijos serga šia liga.

Nėštumo eiga paprastai yra lengvesnė moterims, sergančioms lėtiniu hepatitu B be pažengusios kepenų ligos. Šiai ligai būdingas paūmėjimas, kai daugiau nei 2 ar 3 kartus padidėja alanino aminotransferazės fermento kiekis, kuris bent tris-penkis kartus viršija normos ribą (14). Prospektyviajame tyrime, kuriame 126 moterys buvo stebėtos nėštumo metu ir po jo, 2 pacientėms hepatito paūmėjimas pasireiškė nėštumo metu, o 27 (25 proc.) – po gimdymo. HBV paūmėjimų kol kas nėra galimybės prognozuoti iš anksto, tačiau, pastebėta, kad paūmėjimai dažnesni HBeAg (+) moterims. Be to, maždaug 12-17 proc. nėščiųjų paūmėjimai yra susiję su HBeAg serokonversija, panašus dažnis stebimas ir bendroje populiacijoje (15).

Lėtiniu hepatito B virusu sergančių moterų naujagimiams infekcijos poveikis dar nėra tiksliai apibrėžtas, o duomenys yra prieštaringi (13). Kaip pavyzdį galima pateikti vieną didelės imties tyrimą, kurio metu 824 teigiamą HBsAg turinčių moterų grupė buvo lyginama su 6281 neigiamą HBsAg turinčių moterų kontroline grupe. Tyrimo duomenimis tarp abiejų grupių nebuvo pastebėta nėštumo trukmės, naujagimių svorio, priešlaikinio gimdymo dažnio, naujagimių geltos, įgimtų anomalijų ar perinatalinio mirtingumo skirtumų. Kiti tyrimai įrodė galimą ryšį tarp lėtinio HBV ir gestacinio diabeto, padidėjusios priešlaikinio gimdymo rizikos, naujagimių svorio ir kraujavimo nėštumo metu (16). Moterims, sergančioms kepenų ciroze, gresia didelė perinatalinių komplikacijų ir nepalankių motinai ir vaisiui baigčių rizika (13), įskaitant vaisiaus augimo sulėtėjimą, intrauterinę infekciją, priešlaikinį gimdymą ir vaisiaus žūtį. Kanadoje atliktas populiacinis tyrimas, kurio tiriamąją grupę sudarė 399 nėščiosios, pagimdžiusios 1993-2005 metų laikotarpiu. Mokslininkai įrodė anksčiau minėtų

komplikacijų riziką, sergant kepenų ciroze nėštumo metu (17). Buvo pastebėta, kad nėščiujų hipertenzijos, placentos atšokos ir kraujavimo gimdymo metu dažnis buvo didesnis kepenų ciroze sergančių nėščiųjų grupėje. Be to, 15 proc. šios grupės nėščiųjų išsivystė kepenų dekompensacija, o bendras mirtingumas buvo ženkliai didesnis nei kontrolinės grupės (1,8 proc. ir 0 proc.). Taip pat, ciroze sergančių moterų naujagimių neišnešiotumas, augimo sulėtėjimas ir mirtingumas (5,2 proc. ir 2,1 proc.) buvo dažnesni.

Planuojant lėtiniu HBV sergančių nėščiųjų priežiūrą ir gydymą, svarbu įvertinti daugelį veiksnių: gydymo indikacijas, numatomą gydymo trukmę, galimą nepageidaujamą poveikį vaisiui, atsparumo vaistams išsivystymo riziką bei antivirusinių vaistų prieinamumą. HBsAg tyrimas turi būti atliekamas visoms nėščiosioms pirmojo antenatalinio apsilankymo metu (1,12). Moterims, kurių HBsAg yra teigiamas, rekomenduojama atlikti papildomus HBeAg, anti-HBe, HBV DNR ir aminotransferazių koncentracijos serume tyrimus (18). Nustačius HBV DNR kiekį didesnę nei 2×10^5 TV/ml arba daugiau nei 10^6 kopijų/ml, padidėjusią aminotransferazių koncentraciją ir (arba) teigiamą HBeAg, turėtų būti svarstoma dėl gydymo antivirusiniais preparatais (12). Jeigu indikacijų gydymui nėra, teigiamą HBsAg turinčioms moterims HBV DNR tyrimas turėtų būti pakartotinai atliekamas 26-28 nėštumo savaitę ir, esant neigiamai dinamikai (kai HBV DNR $> 2 \times 10^5$ TV/ml arba $> 10^6$ kopijų/ml), nuo 28-30 nėštumo savaitės skiriamas antivirusinis gydymas. HBsAg(-) nėščiosioms, kurių užsikrėtimo rizika didelė, rekomenduojama atlikti anti-HBs ir anti-HBc tyrimus bei įvertinti vakcinacijos poreikį. Vis dėlto, kai indikacijų antivirusinei terapijai nėra, nėščiosios, kurioms gydymas neskiriamas, turėtų būti atidžiai stebimos dėl hepatito paūmėjimų: rekomenduojami kepenų funkciją atspindintys kraujo serumo tyrimai nėštumo metu ir po gimdymo. Pastojus antivirusinių vaistų vartojimo metu, gydymas gali būti nutraukiamas kepenų ciroze nesergančioms ir gerą terapinį rezultatą pasiekusioms nėščiosioms. Moterys, vartojančios entekavirą, adefovirą, interferoną arba tenofovirą alafenamidą gali tęsti gydymą alternatyviu vaistu. Tenofovirą dizoproksilio fumaratas (TDF) yra pirmo pasirinkimo antivirusinis vaistas, saugus nėščiajai ir vaisiui, o jo atsparumo išsivystymo rizika yra maža (19–21).

HBsAg (+) moterims gimusių naujagimių HBV infekcijos dažnis siekia 90 proc., jeigu netaikoma tinkama profilaktika. Ši rizika gerokai sumažėjo pradėjus visuotinę nėščiųjų patikrą dėl HBV, naujagimių vakcinaciją ir HBsAg (+) moterų kūdikiams atliekant imunoprofilaktiką hepatito B imunoglobulinu (14). Tokius naujagimius žindyti galima (13). Didelis vakcinacijos nuo HBV veiksmingumas rodo, kad dažniausiai infekcija įgyjama gimimo metu, kai motinos išskyros ir kraujas gimdymo takuose kontaktuoja su vaisiaus gleivinėmis. HBV Infekcijos perdavimas iš motinos vaisiui yra skirstomas į dvi kategorijas:

intrauterinę ir perinatalinę transmisiją. Placenta nepraleidžia hepatito B viruso dalelių ir HBsAg, tačiau yra keli mechanizmai, kurie paaiškina infekcijos perdavimą iš motinos vaisiui prieš gimdymą. HBV infekuoti oocitai, infekcijos plitimas per periferinio kraujo mononuklearines ląsteles ir placentos infekcija yra retos intrauterinės transmisijos priežastys (22). Intrauterinę transmisiją dažniausiai sukelia placentos pažeidimas, dėl kurio HBV gali būti perduodamas per placentą vaisiui (14). Todėl tokie prenataliniai invaziniai tyrimai, kaip amniocentezė, gali sukelti intrauterinę transmisiją. Moterims, sergančioms virusiniu hepatitu B su dideliu HBV DNR virusų kiekiu, prieš atliekant amniocentezę turėtų būti atsižvelgiama į infekcijos perdavimo vaisiui riziką, įvertinant rizikos ir naudos santykį (18). Tikslus santykis tarp intrauterinės ir perinatalinės infekcijos perdavimo dažnio nėra žinomas, tačiau perinatalinė ligos transmisija yra pagrindinė infekcijos perdavimo vaisiui forma (23).

Vaisiaus trauma gimdymo metu ir kontaktas su motinos makšties išskyromis, epiteliu arba krauju yra galimi HBV perdavimo perinataliniu periodu mechanizmai. Motinos HBV DNR lygis yra reikšmingiausias infekcijos transmisijos rizikos veiksnys. Vertikalus HBV perdavimas pasireiškia 9-39 proc. naujagimių, gimusių didelę viremiją turinčioms moterims, nepaisant postnatalinės vakcinacijos (24). Pastebėtas tiesioginis ryšys tarp HBV DNR viremijos ir ligos perdavimo rizikos: rizika yra didesnė, kai HBV DNR yra didesnis arba lygus 2×10^5 TV/ml (14,25). HBeAg (+) ir didelė serumo HBsAg koncentracija taip pat yra susiję su padidėjusia infekcijos perdavimo rizika, todėl šie tyrimai yra tinkami rizikos įvertinimui, kai HBV DNR tyrimas neprieinamas (26,27). HBeAg (+) motinų HBV DNR kiekis yra didesnis nei HBeAg (-), todėl ir infekcijos perdavimo vaisiui rizika yra didesnė (28). Pasak 2021 metais publikuotos 66 tyrimų metaanalizės rezultatų, HBeAg tyrimo jautrumas, prognozuojant HBV DNR didesnę arba lygų 2×10^5 TV/ml, yra 88,2 proc. (83.9-91.5 proc.), o specifiškumas-92,6 proc. (90.0-94.5 proc.) (26). HBeAg gali prasiskverbti pro placentą ir tokiu būdu susilpninti vaisiaus imuninį atsaką prieš HBV (29). Infekcijos perdavimas per placentą ir akušerinių procedūrų metu išlieka labai retas, o žindymas, panašu, kad taip pat nekelia didelės grėsmės. Amniocentezės sukeltas HBV infekcijos perdavimas iš motinos vaisiui yra galimas, tačiau rizika yra nedidelė ypačingai tais atvejais, kai motinos HBeAg yra neigiamas, o viremija maža (30). Motinos ir vaisiaus medicinos draugija (*SMFM, angl. Society for Maternal-Fetal Medicine*) rekomenduoja, kad moterims, sergančioms HBV, kurioms yra indikacijų atlikti genetinį tyrimą, invaziniai tyrimai (pvz.: amniocentezė, choriono gaurelių biopsija) neturėtų būti kontraindikuotini.

Hepatitis C

Šiuo metu pasaulyje maždaug 8 proc. nėščiąjų serga hepatito C virusu (32). Pagrindinis ligos plitimo būdas yra kontaktinis (per kraują, pažeistas gleivines ar lytiniu keliu) (33).

Pastebėta, kad pastaraisiais metais HCV dažniau užsikrečia reprodukcinio amžiaus moterys (33,34). Lėtinės ligos eiga gali neturėti jokios žalos motinai ar vaisiui, tačiau kai kurių tyrimų rezultatai paneigia šį faktą. Hepatito C virusas sukelia tiek ūminį, tiek lėtinį hepatitą. Pirmaisiais 6 mėnesiais ligos eiga vadinama ūmine ir 75 proc. atvejų būna besimptomė. Ligai būdingiausi klinikiniai požymiai yra pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, gelta ir bendras silpnumas (35). Maždaug 15 proc. HCV sergančių asmenų spontaniškai pasveiksta per 6 mėnesius nuo ligos pradžios be jokio gydymo. Kai kurių autorių teigimu, šis skaičius gali siekti net 45 proc. (36). Jeigu nepasveikstama, liga progresuoja ir tampa lėtine. Lėtinė infekcija sukelia daugiausiai su HCV susijusių sergamumo ir mirtingumo atvejų. Lėtinė hepatito C infekcija, kaip ir ūminė, dažniausiai būna besimptomė, tačiau retais atvejais gali sukelti progresuojantį kepenų pažeidimą su komplikacijomis. Negydant 15-30 proc. lėtine infekcija sergančių pacientų per 20 metų išsivysto kepenų cirozė (36). 27 proc. kepenų ciroze sergančių pacientų per 10 metų pasireiškia hepatoceliulinė karcinoma. Palyginimui, tarp kepenų ciroze sergančių, antivirusiniais vaistais gydomų ir ilgalaikį virusologinį atsaką (IVA) pasiekiančių asmenų, tik 5 proc. per 10 m. išsivysto HCC. HCC yra pagrindinė mirtingumo nuo hepatito C infekcijos priežastis, o vidutinė išgyvenamumo trukmė po diagnozės nustatymo yra 20 mėnesių (35). Visame pasaulyje hepatitai B ir C yra laikomi dažniausiomis vaikų ir suaugusiųjų lėtinio hepatito priežastimis.

Dvi pagrindinės problemos, su kuriomis susiduriama dėl HCV nėštumo metu: 1) nėštumo poveikis lėtinei nėščiosios HCV infekcijai; 2) infekcijos perdavimas iš motinos vaisiui ir infekcijos poveikis nėštumo išeitims.

Išsivysčiusiose šalyse dėl vakcinacijos nuo hepatito B programų HCV tapo pagrindine vaikų lėtinio virusinio hepatito priežastimi, o vertikalus infekcijos perdavimas-pagrindiniu šaltiniu. Vertikalus perdavimas-tai viruso transmisija iš motinos vaisiui nėštumo ar gimdymo metu arba per pirmąsias 28 dienas po gimimo. Vertikalaus HCV perdavimo mechanizmai nėra aiškūs. Manoma, kad nėščiosios HCV RNR viremija nėštumo ir gimdymo metu, HCV/ŽIV koinfekcija (37), intraveninių narkotikų vartojimas ir periferinio kraujo mononuklearinių ląstelių infekcija (*PBMC, angl. Peripheral Blood Mononuclear Cell*) yra pagrindiniai hepatito C viruso infekcijos vertikalios transmisijos rizikos veiksniai (38).

Sisteminė 20 tyrimų apžvalga parodė, kad HCV ir ŽIV sergančių moterų vertikalaus infekcijos perdavimo rizika yra maždaug du kartus didesnė (10,8 proc.), palyginus su moterimis, sergančiomis tik HCV (5,8 proc.) (37). Toks skirtumas gali būti paaiškintas didesniu HCV RNR kiekiu, atsirandančiu dėl ŽIV sukeltos imunosupresijos. Tačiau, iki šiol nėra žinoma, ar ŽIV yra nepriklausomas vertikalaus HCV perdavimo rizikos veiksnys, ar ŽIV vertikalios transmisijos riziką padidina vien dėl didelio ŽIV infekuotų moterų HCV RNR skaičiaus. HCV RNR (-) nėščiosios, turinčios anti-HCV antikūnų, praktiškai niekada neperduoda infekcijos vaisiui. Moterys, kurios vartojo intraveninius narkotikus, HCV infekciją savo vaisiui perduoda dažniau negu tos, kurios intraveninių narkotikų nevartojo (39).

Be anksčiau aprašytų vertikalios transmisijos rizikos veiksnių, kiti galimi infekcijos perdavimą skatinantys veiksniai yra ilgas bevandenis laikotarpis, invazinė prenatalinė diagnostika ir kitos akušerinės procedūros. Kelių tyrimų rezultatai parodė, kad praėjus 6 ar daugiau valandų po vaisiaus dangalų plyšimo, HCV transmisijos rizika padidėja. Dėl didesnio vaisiaus kontakto su motinos krauju invazinės prenatalinės diagnostikos metu infekcijos rizika teoriškai gali padidėti, tačiau duomenų apie choriono gaurelių biopsijos keliamą pavojų kol kas nepakanka. Kai hepatitu C sergančiai nėščiajai tikslinga prenatalinė diagnostika, pirmojo pasirinkimo tyrimas yra amniocentezė. Tokios invazinės akušerinės procedūros, kaip tiesioginė kardiotokografija gimdymo metu taip pat gali didinti vertikalaus infekcijos perdavimo riziką, todėl akušerinė priežiūra turėtų būti orientuota į vaisiaus kontakto su moters skysčiais ir krauju sumažinimą. Intervencijų gimdymo metu poreikis turėtų būti svarstomas atsižvelgiant į akušerines indikacijas bei naudos ir rizikos santykį (35).

Hepatito C diagnostika ir gydymas iki nėštumo yra ypatingai svarbūs norint išvengti infekcijos perdavimo iš motinos vaisiui. 2018 metų Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos (*AASLD, angl. American Association for the Study of Liver Diseases*), 2020 metais atnaujintos JAV ligų kontrolės ir prevencijos centro (*CDC, angl. Centers for Disease Control and Prevention*) ir Amerikos akušerių ginekologų kolegijos (*ACOG, angl. American College of Obstetricians and Gynecologists*) gairės rekomenduoja atlikti patikrą dėl hepatito C viruso visoms nėščiosioms pirmojo prenatalinio vizito metu atliekant anti-HCV antikūnų tyrimą kiekvieno nėštumo metu (išskyrus regionus, kuriuose ligos paplitimas yra mažesnis nei 0,1 proc.) (33,40,41). Jeigu HCV antikūnų tyrimo rezultatas neigiamas, tyrimas turėtų būti kartotinai atliekamas vėlesniu nėštumo laikotarpiu, kai moteris turi nuolatinių ar naujų HCV infekcijos rizikos veiksnių, o aktyvioms intraveninių narkotikų vartotojoms tyrimas turėtų būti kartojamas prieš pat gimdymą (33). Pasak SMFM, patvirtinus nėščiajai aktyvią hepatito C infekciją, reikia atlikti kiekybinį HCV RNR tyrimą, kad būtų nustatytas pradinis viruso kiekis. Pagrindiniai laboratoriniai tyrimai, skirti kepenų ligos įvertinimui, yra: bendro bilirubino, ALT, AST, albumino, trombocitų ir protrombino laiko tyrimai. HCV genotipavimas taip pat yra rekomenduojamas, jeigu nebuvo atliktas anksčiau. Atsižvelgdami į rizikos veiksnius, SMFM siūlo nėščiųjų, sergančių HCV, patikrą dėl kitų lytiškai plintančių infekcijų (ŽIV, sifilio, gonorėjos, chlamidijos, HBV). CDC, IDSA ir AASLD akcentuoja ištyrimo dėl ŽIV ir HBV svarbą.

HBV ir HCV rizikos veiksniai yra panašūs, abi infekcijos gali paskatinti kepenų pažeidimą ir komplikacijų išsivystymą nėštumo metu. Duomenų apie HBV/HCV koinfekcijos paplitimą pasaulyje nėra, tačiau įvairūs tyrimai parodė, kad 3-18 proc. HBsAg (+) asmenų yra infekuoti hepatito C infekcija. Panašu, kad abi šios ligos yra labiausiai paplitusios tarp intraveninių narkotikų vartotojų ir asmenų, gyvenančių didelio endemiškumo regionuose (42). HCV kartu su HBV didina hepatoceliulinės karcinomos riziką, nors priežastys nėra aiškios (43).

HAV kartu su HCV taip pat gali provokuoti didesnę kepenų pažeidimą. Todėl, HCV sergančios nėščiosios turėtų būti tikrinamos ir dėl HAV. Imunizacijos praktikos patariamasis komitetas (*ACIP, angl. The Advisory Committee on Immunization Practices*) rekomenduoja visų HCV sergančių ir HBV ar HAV nesirgusių nėščiųjų imunizaciją.

Nustatytas nėštumo poveikis lėtinės hepatito C infekcijos eigai: serumo ALT koncentracija paprastai mažėja antrojo ir trečiojo nėštumo trečdaliu metu, o po gimdymo ALT koncentracija grįžta į iki nėštumo buvusį lygį. HCV RNR koncentracija serume didėja antrąjį ir trečiąjį nėštumo trečdalius. Mokslininkų teigimu, silpnėjantis imuninis atsakas nėštumo metu lemia mažesnę HCV sukeltą kepenų ląstelių pažeidimą, dėl kurio mažėja ir ALT koncentracija (44). 2016 m. publikuotoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje pastebėta, kad nėščiųjų HCV infekcija yra susijusi su vaisiaus augimo sulėtėjimu ir mažu gimimo svoriu (45). SMFM rekomenduoja vertinti vaisiaus augimą trečiuoju nėštumo trečdaliu (41). Retrospektyvaus kohortinio tyrimo duomenimis, HCV sergančių moterų naujagimiams dažnesni kefalohematomos, peties nervinio rezginio pažeidimai, hipoksija, intraventrikulinės kraujosrūvos ar traukuliai (46). Nėščiųjų intrahepatinė cholestazė taip pat yra siejama su hepatito C virusu. Intrahepatinės cholestazės dažnis nėščiųjų populiacijoje yra 0,2-2,5 proc., o HCV sergančioms nėščiosioms intrahepatinės cholestazės išsivystymo tikimybė yra 20 kartų didesnė (47). Atsižvelgiant į padidėjusią vaisiaus mirties riziką, susijusią su intrahepatine cholestaze, šios ligos diagnostika nėščioms moterims yra labai svarbi.

HCV gydymo galimybės apima interferoną, ribaviriną ir naujesnius tiesioginio veikimo antivirusinius vaistus (*DAA, angl. Direct-Acting Antiviral*), tačiau nėščiosioms ligai specifiskas antivirusinis gydymas nėra taikomas. Ribavirinas dėl teratogeninio poveikio yra kontraindikuotinas nėštumo metu, o planuoti nėštumą moteriai, vartojančiai ribaviriną, rekomenduojama ne anksčiau negu 6 mėnesiai nutraukus vaisto vartojimą (33). Tiesioginio veikimo antivirusinių vaistų tyrimų su gyvūnais metu kenksmingas poveikis vaisiui nebuvo nustatytas, išskyrus simeprevirą, apie kurio poveikį žmonėms kol kas duomenų nepakanka.

Taigi, svarbu pabrėžti, kad nėščiųjų visuotinė patikra dėl lėtinės HCV infekcijos turėtų būti būtina, norint laiku suteikti tinkamą sveikatos priežiūrą bei gydymą, išvengti infekcijos perdavimo vaisiui.

Kartu su didele HCV infekcijos rizika didėja ir HCV koinfekcijos su tuberkulioze tikimybė. Aktyvios plaučių tuberkuliozės diagnozės atmetimui yra taikomas keturių simptomų algoritmas (49). Jeigu ligonis neturi nė vieno iš šių simptomų: kosulio, karščiavimo, svorio netekimo ar naktinio prakaitavimo, plaučių tuberkuliozės diagnozę galima paneigti. Nepatvirtinus aktyvios plaučių tuberkuliozės, ligonį reikėtų tirti dėl kitų tuberkuliozės formų ar kitų ligų. Pastebėta sąveika tarp daugumos tiesioginio poveikio antivirusinių vaistų ir dažniausiai tuberkuliozės gydymui naudojamų rifamicinų (rifabutino, rifampino ir rifapentino): rifamicinai gali padidinti arba sumažinti tiesioginio poveikio antivirusinių vaistų koncentraciją (50,51). Todėl kombinuoto HCV ir tuberkuliozės gydymo reikėtų vengti. Aktyvi tuberkuliozė kelia antrinės infekcijos riziką, gyvybei pavojingu būklė vystosi greičiau nei sergant vien HCV, todėl pirmenybė turėtų būti teikiama gydymui nuo tuberkuliozės. Gdomiems nuo tuberkuliozės HCV sergantiems pacientams prieštuberkuliozinių vaistų sukeliama kepenų pažeidimo rizika yra didesnė nei sergantiems tik tuberkulioze, nors sunkaus kepenų pažeidimo rizika yra reta (52).

Mokslinė literatūra pagrįstą duomenų apie nėščiąjų priežiūrą ir gydymą HCV, ŽIV ir tuberkuliozės koinfekcijos atvejais kol kas nepakanka. Asmenų, sergančių ir ŽIV, ir HCV infekcija, liga progresuoja greičiau nei monoinfekcijos metu (53). Antiretrovirusiniais preparatais gydomiems ir gerą ligos kontrolę (t.y. kai ŽIV RNR kraujyje neaptinkama) pasiekusiems asmenims kepenų dekompensacija išsivysto dažniau nei sergantiems tik HCV (54). Dėl šių priežasčių nuo 2014 m. PSO gairėse HCV ir ŽIV infekcijomis sergantys asmenys yra įtraukti į pirmenybę gydymui nuo HCV turinčiųjų sąrašą. Tiesioginio antivirusinio poveikio vaistai, skiriami HCV infekcija sergantiems, yra saugūs ir veiksmingi HCV/ŽIV koinfekcijos atvejais, tačiau šių vaistų skyrimas nėščiosioms dar nėra patvirtintas (55).

APTARIMAS

Atlikus išsamią literatūros apžvalgą ir išnagrinėjus klinikinę atvejį pastebėta, kad aprašytame atvejuje duomenų apie anksčiau diagnozuotas lėtinio hepatito B ir C infekcijas nepakanka. Pacientė hospitalizacijos metu nebuvo tirta dėl hepatito C infekcijos, o dėl hepatito B infekcijos įvertinimo atlikti HBs, HBc ir HBe antikūnų tyrimai buvo neigiami. Kadangi HBsAg ir HBV DNR tyrimai nebuvo atlikti, sunku įvertinti antivirusinio gydymo dėl lėtinio hepatito B poreikį, toks gydymas pacientei nebuvo skirtas. Taip pat, nėščioji nebuvo gydyta dėl hepatito C infekcijos, nes tiesioginio veikimo antivirusiniai vaistai

nėštumo metu nėra skiriami. Pagrindinį gydymą sudarė prieštuberkulioziniai vaistai ir antiretrovirusinė terapija.

Cezario pjūvio operacija pacientei buvo indikuotina išskirtinai dėl ŽIV infekcijos, rekomenduota naujagimio nežindyti. Pacientė buvo stacionarizuota dėl nustatyto vaisiaus augimo sulėtėjimo bei oligohidramniono, esant hepatitui B, hepatitui C, infiltracinei tuberkuliozei, ŽIV infekcijai, intraveninių narkotikų vartojimui. Sunku vertinti minėtų infekcijų poveikį nėštumo eigai ir nėštumo poveikį nėščiosios bei motinos sveikatai dėl tyrimų trūkumo ankstesniais nėštumo laikotarpiais, iki hospitalizacijos.

Literatūros apžvalgos rezultatai parodė, kad vaisiaus augimo sulėtėjimas yra susijęs su lėtiniu hepatitu B ir kepenų ciroze bei hepatitu C sergančiomis nėščiosiomis. Kadangi HCV ir HBV infekcijos yra labiausiai paplitusios tarp intraveninių narkotikų vartotojų, o HCV/ŽIV koinfekcija ir intraveninių narkotikų vartojimas yra pagrindiniai hepatito C viruso infekcijos vertikalios transmisijos rizikos veiksniai, galima daryti išvadą, kad HBV ir HCV infekcijų perdavimo vaisiui rizika buvo didelė.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Perinatalinis hepatito A infekcijos perdavimas iš motinos vaisiui yra labai retas. Priešlaikinio gimdymo dažnis tarp nėščiųjų, sergančių hepatitu A, yra didesnis nei 60 proc. Kitos galimos komplikacijos yra priešlaikinis neišnešiotas vaisius dangalų plyšimas, placentos atšoka ir kraujavimas iki gimdymo. Hepatito A infekcijos gydymas nėštumo metu yra simptominis, antivirusinio gydymo nėra. Pasyvi imunoprofilaktika hepatito A viruso imunoglobulinu ir specifinė profilaktika vakcina nuo hepatito A nėštumo metu yra prieinami ir saugūs infekcijos prevencijos būdai. Žindymas nėra susijęs su naujagimių infekcija ir yra skatinamas.
2. Nėščiųjų hepatito B infekcija yra daugiadalykės komandos priežiūros reikalaujanti būklė, kuri kelia pavojų ne tik moteriai, bet ir vaisiui. Visuotinė nėščiųjų patikra dėl hepatito B, antivirusinės terapijos skyrimas didelę viremiją turinčioms nėščiosioms ir naujagimių imunizacija yra pagrindinės vertikalaus infekcijos perdavimo naujagimiui prevencijos priemonės. Tenofoviro dizoproksilio fumaratas yra pirmo pasirinkimo vaistas, skiriamas nėščiųjų virusiniam hepatitui B gydyti. Svarbiausi infekcijos vaisiui perdavimo veiksniai, nepaisant profilaktikos, yra teigiamas nėščiosios hepatito B paviršinio antigeno (HBsAg) tyrimas ir didelis virusų kiekis (HBV DNR $>2 \times 10^5$).

TV/ml). Cezario pjūvio operacija nesumažina perinatalinės transmisijos, todėl šiuo tikslu nerekomenduojama.

3. Pagrindiniai nėščiųjų, sergančių virusiniu hepatitu C, klinikinio ligos įvertinimo principai yra HCV RNR koncentracijos ir kepenų ligos stadijos nustatymas. Manoma, kad nėščiosios HCV RNR viremija nėštumo ir gimdymo metu, hepatito C ir žmogaus imunodeficito viruso koinfekcija, intraveninių narkotikų vartojimas ir periferinio kraujo mononuklearinių ląstelių infekcija yra pagrindiniai hepatito C viruso infekcijos vertikalios transmisijos rizikos veiksniai. Vertikalus infekcijos perdavimas vaisiui galimas tik iš teigiamą HCV RNR turinčių moterų, jo dažnis yra 5 proc. Su perinataline infekcija nesusiję faktoriai yra viruso genotipas, gimdymo būdas ir žindymas. Visoms nėščiosioms kiekvieno nėštumo metu rekomenduojamas ištyrimas dėl hepatito C, atliekant antikūnų prieš hepatito C virusą tyrimą. Antivirusinis gydymas nėra taikomas dėl nepakankamo duomenų apie tiesioginio veikimo antivirusinių vaistų saugumą ir veiksmingumą nėščiajai ir vaisiui.
4. Mokslinė literatūra pagrįstą duomenų apie nėščiųjų priežiūrą ir gydymą virusinio hepatito C, žmogaus imunodeficito viruso ir tuberkuliozės koinfekcijos atvejais kol kas nepakanka. Asmenų, sergančių ir žmogaus imunodeficito virusu, ir hepatito C infekcija, liga progresuoja greičiau nei monoinfekcijos metu, o vertikalaus infekcijos perdavimo rizika beveik du kartus didesnė nei tik hepatitu C sergančiųjų. Virusinių hepatitų B ir C rizikos veiksniai yra panašūs, abi infekcijos gali paskatinti kepenų pažeidimą ir komplikacijų išsivystymą nėštumo metu. Hepatitas C kartu su hepatitu B didina hepatoceliulinės karcinomos riziką. Hepatito A infekcija kartu su hepatitu C taip pat gali sukelti didesnę kepenų pažeidimą. Hepatitu C sergančios nėščiosios turėtų būti tikrinamos ir dėl hepatito A. Rekomenduojama visų hepatitu C sergančių ir hepatitu A ar B nesirgusių nėščiųjų imunizacija.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;18(2):117–30.
2. Chilaka VN, Konje JC. Viral Hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Jan 1;256:287–96.

3. Hamburg-Shields E, Prasad M. Infectious Hepatitis in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2020 Mar;63(1):175–92.
4. Barrett CE, Pape BJ, Benedict KM, Foster MA, Roberts VA, Rotert K, et al. Impact of Public Health Interventions on Drinking Water-Associated Outbreaks of Hepatitis A - United States, 1971-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Sep 6;68(35):766–70.
5. Latash J, Dorsinville M, Del Rosso P, Antwi M, Reddy V, Waechter H, et al. Notes from the Field: Increase in Reported Hepatitis A Infections Among Men Who Have Sex with Men - New York City, January-August 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 Sep 22;66(37):999–1000.
6. Hepatitis A [Internet]. [cited 2022 Apr 27]. Available from:
<https://www.cdph.ca.gov/Programs/CID/DCDC/Pages/Immunization/Hepatitis-A.aspx>
7. Seto MT yan, Cheung KW, Hung IFN. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Oct 1;68:44–53.
8. Chai SJ, Gu W, O'Connor KA, Richardson LC, Tauxe RV. Incubation periods of enteric illnesses in foodborne outbreaks, United States, 1998–2013. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2019 ed [cited 2022 Apr 30];147. Available from:
<https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/incubation-periods-of-enteric-illnesses-in-foodborne-outbreaks-united-states-19982013/453636E8DEEF537FFBFFD10C84E93887>
9. Jiang W, Muhammad F, Ma P, Liu X, Long G. Sofosbuvir inhibits hepatitis A virus replication in vitro assessed by a cell-based fluorescent reporter system. *Antiviral Res*. 2018 Jun 1;154:51–7.
10. Nasser R, Rakedzon S, Dickstein Y, Mousa A, Solt I, Peterisel N, et al. Are all vaccines safe for the pregnant traveller? A systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. 2020 Mar 13;27(2):taz074.
11. Bhatt B, Jindal H, Malik JS, Choudhry S. Vaccination for pregnant women: Need to address. *Hum Vaccines Immunother*. 2014 Dec 2;10(12):3627–8.

12. Sirilert S, Tongsong T. Hepatitis B Virus Infection in Pregnancy: An Update on Evidence-Based Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2020 Sep;75(9):557–65.
13. Dionne-Odom J, Tita ATN, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan 1;214(1):6–14.
14. Lee YS, Bang SM, Lee YS. Benefits and Risks of Antiviral Treatment during Pregnancy in Patients with Chronic Hepatitis B. *J Clin Med.* 2021 Jan;10(11):2320.
15. Hepatitis B and pregnancy - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Apr 29]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-and-pregnancy?search=hepatitis%20b%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
16. Reddick KLB, Jhaveri R, Gandhi M, James AH, Swamy GK. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 2011 Jul;18(7):e394-398.
17. Shaheen AAM, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2010 Feb;30(2):275–83.
18. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatol Baltim Md.* 2018 Apr;67(4):1560–99.
19. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med.* 2016 Jun 16;374(24):2324–34.
20. Brown RS, McMahon BJ, Lok ASF, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Baltim Md.* 2016 Jan;63(1):319–33.
21. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatol Baltim Md.* 2015 Aug;62(2):375–86.

22. Ma L, Alla NR, Li X, Mynbaev OA, Shi Z. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies. *Rev Med Virol*. 2014 Nov;24(6):396–406.
23. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive–active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat*. 2012;19(2):e18–25.
24. Miyakawa M, Yoshida LM, Nguyen HAT, Takahashi K, Le TH, Yasunami M, et al. Hepatitis B virus infection among pregnant mothers and children after the introduction of the universal vaccination program in Central Vietnam. *Sci Rep*. 2021 Apr 21;11(1):8676.
25. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012 May;10(5):452–9.
26. Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Funk AL, Lunel-Fabiani F, et al. Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jan 1;21(1):85–96.
27. Wen WH, Huang CW, Chie WC, Yeung CY, Zhao LL, Lin WT, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2016;64(5):1451–61.
28. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol*. 2013 Jul;59(1):24–30.
29. Tian Y, Kuo CF, Akbari O, Ou JHJ. Maternal-Derived Hepatitis B Virus e Antigen Alters Macrophage Function in Offspring to Drive Viral Persistence after Vertical Transmission. *Immunity*. 2016 May 17;44(5):1204–14.
30. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol*. 2014 Mar;60(3):523–9.

31. Han Z, Zhang Y, Bai X, Yin Y, Xu C, Hou H. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus after amniocentesis: A retrospective matched cohort study. *Prenat Diagn*. 2019 May;39(6):431–40.
32. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol*. 2016 Apr 28;8(12):557–65.
33. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | HCV Guidance [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>
34. Ly KN, Jiles RB, Teshale EH, Foster MA, Pesano RL, Holmberg SD. Hepatitis C Virus Infection Among Reproductive-Aged Women and Children in the United States, 2006 to 2014. *Ann Intern Med*. 2017 Jun 6;166(11):775–82.
35. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Nov;217(5):B2–12.
36. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241550345>
37. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Sep 15;59(6):765–73.
38. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Betti L, Gambineri E, de Martino M, et al. Higher risk of hepatitis C virus perinatal transmission from drug user mothers is mediated by peripheral blood mononuclear cell infection. *J Med Virol*. 2008 Jan;80(1):65–71.
39. Vertical transmission of hepatitis C virus - UpToDate [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vertical-transmission-of-hepatitis-c-virus?search=Screening%20and%20diagnosis%20of%20chronic%20hepatitis%20C%20virus%20infection&topicRef=89950&source=see_link

40. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults - United States, 2020. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2020 Apr 10;69(2):1–17.
41. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Dotters-Katz SK, Kuller JA, Hughes BL. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy-updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Sep;225(3):B8–18.
42. Jamma S, Hussain G, Lau DTY. Current Concepts of HBV/HCV Coinfection: Coexistence, but Not Necessarily in Harmony. *Curr Hepat Rep*. 2010;9(4):260–9.
43. Pol S, Haour G, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourliere M, et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Dec;46(11–12):1054–60.
44. Money D, Boucoiran I, Wagner E, Dobson S, Kennedy A, Lohn Z, et al. Obstetrical and Neonatal Outcomes Among Women Infected With Hepatitis C and Their Infants. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Sep 1;36(9):785–94.
45. Huang QT, Hang LL, Zhong M, Gao YF, Luo ML, Yu YH. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4777.
46. Salemi JL, Whiteman VE, August EM, Chandler K, Mbah AK, Salihu HM. Maternal hepatitis B and hepatitis C infection and neonatal neurological outcomes. *J Viral Hepat*. 2014;21(11):e144–53.
47. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017 Feb 1;41(1):39–45.
48. Ibrahim SH, Jonas MM, Taylor SA, Gutierrez Sanchez LH, Wolf JL, Sundaram SS. Liver Diseases in the Perinatal Period: Interactions Between Mother and Infant. *Hepatol Baltim Md*. 2020 Apr;71(4):1474–85.

49. Claassens MM, Schalkwyk C van, Floyd S, Ayles H, Beyers N. Symptom screening rules to identify active pulmonary tuberculosis: Findings from the Zambian South African Tuberculosis and HIV/AIDS Reduction (ZAMSTAR) trial prevalence surveys. *PLOS ONE*. 2017 Mar 3;12(3):e0172881.
50. EMA. Harvoni [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/harvoni>
51. EMA. Maviret [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/maviret>
52. Chang TE, Huang YS, Chang CH, Perng CL, Huang YH, Hou MC. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *J Chin Med Assoc JCMA*. 2018 Feb;81(2):111–8.
53. Zhang F, Zhu H, Wu Y, Dou Z, Zhang Y, Kleinman N, et al. HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010–12: a retrospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Nov;14(11):1065–72.
54. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, et al. Risk of End-Stage Liver Disease in HIV-Viral Hepatitis Coinfected Persons in North America From the Early to Modern Antiretroviral Therapy Eras. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Nov 1;63(9):1160–7.
55. Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population. *Hepatol Baltim Md*. 2018 Mar;67(3):847–57.