

# Chronické vírusové hepatitídy v tehotnosti

M. Oltman, L. Kužela, P. Jarčuška, T. Novotná

Práce je převzatá z časopisu *Praktická gynekologie*, 2008; 15(4) na základě spolupráce redakcí našich časopisů a dohody o výměně odborných prací.

**Súhrn:** Chronické vírusové hepatitídy v gravidite môžu byť potenciálne veľmi nebezpečné nielen pre matku, ale aj pre vyvíjajúce sa dieťa. Preto je veľmi dôležité realizovať včasnú sérologickú a virologickú diagnostiku, ktorá napomáha pri odhade rizika infekcie pre vyvíjajúce sa dieťa, ako aj rizika infekcie prenesenej perinatálne. Súčasne je potom možné v predstihu stanoviť preventívne opatrenia pri pôrode. Je tiež nevyhnutné klasifikovať rozsah poškodenia pečene matky, ktoré, ak nie je veľmi pokročilé, neznamená vyššie riziko. Špecifická terapia chronických vírusových hepatitíd je obmedzená, väčšina liekov je podľa klasifikácie (napr. FDA) nevhodná, preto je potrebná prevencia v podobe očkovania, pokiaľ je dostupné (tab. 1) [12].

**Kľúčové slová:** chronická vírusová hepatitída - gravidita - terapia - prevencia - očkovanie

**Summary:** **Chronic viral hepatitis in pregnancy.** Chronic viral hepatitis in pregnancy can be potentially very dangerous not only for the mother, but also for the developing child. It is therefore very important to perform timely serological and virological diagnosis which helps estimate the risk of infection for the developing infant as well as the infection transmitted perinatally. At the same time preventive measures can be in advance assessed at delivery. It is also necessary to classify the amount of destruction of mother's liver, if not too far advanced, does not mean any greater risk. Specific therapy of chronic viral hepatitis is limited, most medication is not appropriate according to the classification (e.g. FDA) and therefore prevention in the form of inoculation is necessary (tab. 1), [12].

**Key words:** chronic viral hepatitis - pregnancy - therapy - prevention - inoculation

## Úvod

Primárne hepatotropné vírusy - vírus hepatitídy A (HAV), vírus hepatitídy B (HBV), vírus hepatitídy C (HCV), vírus hepatitídy D (HDV), vírus hepatitídy E (HEV) - v prvom rade poškodzujú pečeň vznikom hepatitídy. Vírusy HAV a HEV, prenášané orofekálnym spôsobom sú infekcie, ktoré sa samy ukončia vyliečením, raritne fulminantným zlyhaním pečene s exitom. Vírusy HBV, HCV a HDV, prenášané parenterálnym spôsobom, sú schopné etablovať chronickú infekciu, často vedúcu ku chronickej hepatitíde s vývojom až do cirhózy. V konečnom dôsledku navodzujú vážne dôsledky pre postihnutého v podobe skrátenia života. Výskyt infekcie HDV je v súčasnosti na ústupe, v našich podmienkach sa prakticky nevyskytuje, a preto má momentálne iba marginálny význam. Asociácia chronickej infekcie HBV a HCV s graviditou predstavuje situáciu, ktorá okrem ohrozenia samotného hostiteľa môže potenciálne

poškodiť aj vyvíjajúce sa dieťa. Na druhej strane sa v tehotnosti abnormality tzv. pečeneových testov (celkový bilirubín, AST, ALT, GMT, ALP) objavujú približne pri 1 z 10 gravidít [9]. Najčastejšou etiologickou príčinou poškodenia pečene sú lieky, primárne hepatotropné vírusy sú na treťom mieste, ale vzhľadom na množstvo celosvetovo infikovaných ľudí (až 750 miliónov), predstavujú vážny problém. Pri posudzovaní závažnosti stavu, čo je nevyhnutné na určenie adekvátneho ďalšieho diagnostického a liečebného postupu, ako aj prognózy samotnej pacientky a jej gravidity, je nevyhnutná presná etiologická diagnostika. V neposlednom rade je nevyhnutné vziať do úvahy aj fyziologické zmeny v organizme navodené graviditou, ktoré sa objavujú nielen vo fyzikálnom náleze, ale aj v hematologických a biochemických parametroch a môžu byť falošne interpretované ako príznak pokročilejšieho poškodenia pečene, než aké je v skutočnosti. Z prognostického

hľadiska platí, že čím je extenzívnejšie poškodenie v prípade akútneho stavu a čím je pokročilejšie pečenevé ochorenie z hľadiska chronicity, tým je prognóza závažnejšia.

V diagnostickom postupe môžeme okrem vyšetrenia krvi a moču využiť ultrasonografiu, CT aj NMR. V prípade CT vyšetrenia je nutné plod cloniť. Pri výrazných diagnostických rozpakoch je možné realizovať aj necielenú biopsiu pečene.

## Akútna vírusová hepatitída

Klinický obraz, ako aj priebeh gravidity pri akútnej vírusovej hepatitíde sa nelíši od bežného priebehu a nie je indikáciou na ukončenie gravidity. Môže prebiehať subklinicky v anikterickej forme alebo v podobe plne rozvinutej typickej ikterickej formy - „žltáčky“, až fulminantnej forme, ktorá býva vo vysokej miere letálna. Typickou črtou akútnej HCV infekcie je jej subklinický priebeh v anikterickej podobe, a to až v 80% prípadov. Percento prechodu

do chronicity u matky sa pri infekcii HCV a HDV nelíši od bežnej populácie infikovaných. U tehotných s aktuálnou hepatitídou B vzniknutou v prvom trimestri sa prenos objavuje asi v 10% prípadov, ak vznikne v treťom trimestri, riziko stúpa až na 90% (ACOG).

Celkovo je nutné konštatovať, že v prípade akútnej hepatitídy v gravidite v závislosti od závažnosti priebehu musíme počítať s možnosťou potratu, intrauterinnej retardácie plodu, predčasného pôrodu, zníženej pôrodnej hmotnosti dieťaťa a v málo prípadoch aj s intrauterinným odumretím plodu. Boli opísané prípady zníženej pôrodnej hmotnosti dieťaťa aj pri nezávažnom priebehu akútnej hepatitídy B. Malformácie plodu, resp. teratogenita, neboli opísané ani v prípade HBV, ani HCV infekcie.

Diagnostický postup je založený najmä na antigén-detekčnom systéme dôkazu prítomnosti príslušného vírusu, resp. korešpondujúcej protilátky v sére tehotnej.

Z terapeutického hľadiska je postup rovnaký ako u bežnej populácie, v prípade akútnej hepatitídy C sa objavili údaje o liečbe IFN-alfa. Podávanie sylimarínu a esenciálnych fosfolipidov je možné aj v gravidite v obvyklých dávkach. Uvedené platí aj pri stavoch, kedy sa elevácia pečeňových aminotransferáz objavuje bez príslušnej zistiteľnej etiológie.

### Chronická vírusová hepatitída

Ako už sme spomenuli, infekcie spôsobené HBV, HCV a HDV sú schopné etablovať chronickú infekciu s možnosťou vyvolania chronickej hepatitídy. Z nich je najvyššia tendencia pri HCV s prechodom do chronicity až v 75–80% pacientov. Je nevyhnutné si uvedomiť, že nie každá chronická infekcia súčasne znamená aj chronickú hepatitídu. Tzn., nie u každého pacienta s chronickou infekciou pri biopsii zistíme aj prítomnosť chronickej hepatitídy v pečeni. Po určitej dobe chronická hepatitída speje do cirhotickej prestavy

pečene. U časti pacientov môže nastať aj spontánne vyzdravenie – či v štádiu chronickej hepatitídy, či cirhózy. Väčšinou však bez liečby nastáva zhoršovanie funkcie pečene s následnou dekompenzáciou a zlyhaním pečene. Nastáva nezvratný stav konečného pečeňového ochorenia, kde bez transplantácie pečene pacient zomiera [11]. U časti pacientov sa v štádiu cirhózy môže navyše objaviť primárny hepatocelulárny karcinóm pečene (HCC), ktorý tak isto výrazne znižuje šancu na prežitie. Tento vývoj neprebehne rovnako rýchlo, je jednoznačná súvislosť medzi vekom akvizovania infekcie, typom infekcie, aktivitou ochorenia a ostatnými nešpecifickými faktormi, ako sú celková nutričná a imunitná kondícia organizmu, životné prostredie, abúзовé návyky a ostatné sprievodné ochorenia jedinca. Pri tehotnosti majú tieto faktory ešte významnejšiu úlohu najmä z hľadiska prognózy vlastnej gravidity. U časti pacientov infikovaných vírusom hepatitídy B alebo C sa môžeme stretnúť súčasne aj s extrahepatálnymi kožnými, očnými, renálnymi, reumatologickými, neurologickými prejavmi. Tieto však môžu byť často hlavným a jediným prejavom základného ochorenia. Mnohí pacienti doslova „blúdria“ príslušnými ambulanciami bez toho, aby sa odhalila etiologická príčina – chronická HBV alebo HCV infekcia.

Klinický obraz a priebeh gravidity sa opäť ako v prípade akútnych vírusových hepatitíd nelíši od priebehu u negravidných pacientok. Chronická hepatitída, najmä v štádiu cirhózy, je často asociovaná nielen s vyššie spomenutými afekciami postihujúcimi dieťa, ale aj so zmenami z materského hľadiska. Sú to: znížená fertilita, poruchy menštruačného cyklu až amenorea, strata ovulácie a libida, často nastáva vytratenie sa sekundárnych pohlavných znakov.

Prenos infekcie HBV alebo HCV z matky na plod počas gravidity (okrem osobitostí uvedených nižšie) je plne dependentný od úrovne aktívnej repli-

kácie vírusu v matke [7]. Tzn., čím je vyššia úroveň replikácie, tým je riziko infekcie vyššie.

### HBV infekcia

HBV sa ukázal ako extrémne odolný mimo tela voči nepriaznivým vonkajším podmienkam s prežívaním až počas 7 dní, k prenosu infekcie stačí 0,001 mm<sup>3</sup> infikovanej krvi. HBV sa rozširuje cestou kontaktu s infekčnými telesnými tekutinami, ako sú krv, semeno, vaginálne sekréty, moč, materské mlieko, sliny a dokonca aj slzy, i keď táto súvislosť nebola bezpečne dokázaná. V dospelosti je v USA najčastejšou príčinou prenosu infekcie sexuálny kontakt (CDC). Riziko infekcie partnera v stálom zväzku je približne 25%. V prípade HBV sa intrauterinná infekcia plodu objavuje iba v patologickej gravidite vzhľadom na to, že pri plne funkčnej fetoplacentovej jednotke vírus nie je schopný pasážovania sa cez placentu (približne len 2% všetkých infekcií). Na rozdiel od dospeljej populácie (5–10%) až u 90–98% novorodencov po prekonaní akútnej hepatitídy B pozorujeme prechod do chronickej infekcie HBV.

Vysvetľuje sa to indukciou imunitolerance imunitného systému novorodenca na HBV, ktorá sa vyvíja na vírusové proteíny, ktorým je dieťa exponované in utero. Ako už bolo spomenuté, intaktný virión HBV zrejme nie je schopný pasáže cez placentu. Pokiaľ táto infekcia nastane, ide najpravdepodobnejšie na vrub defektu v nej. Podobne, pravdepodobne ani HBsAg (ako ďalší z potenciálnych toleragénov) nie je schopný pasážovania cez placentovú bariéru. HBcAg ako štruktúrny proteín taktiež nie je schopný prechádzať cez placentu. Jediný kandidát, u ktorého sa predpokladá možnosť prekonania placentovej bariéry, je HBeAg, ktorý potom, ako sa dostáva do týmusu, navodí funkčnú deléciu populácie špecifických nukleokapsidových T-helperických lymfocytov. Keďže špecifická T-helperická subpopulácia skrížene reaguje aj s HbcAg,

nastáva to, že imunitný systém infikované hepatocyty s exprimovanými antigénmi HBcAg a HBeAg nerozoznáva ako cudzie. Počas dospievania nastáva aj regresia týmusu, čo je sprevádzané vzplanutím aktivity hepatitídy. Ďalším mechanizmom vedúcim alebo prispievajúcim ku chronicite infekcie HBV je prechod IgG-antiHBc z matky na dieťa, ktoré tým, že sa nadväzuje na exprimovaný HbcAg, ho maskujú a znemožňujú efektívny výkon špecifických cytotoxických T lymfocytov.

Ukazuje sa, že väčšina HBV infekcií sa uskutoční v perinatálnom období zrejme pasážovaním vírusu z matky na dieťa v období pôrodu stykom s krvou matky (teda nie cestou umbilikálnych vén), čomu sa dá zabrániť u 95–98% novorodencov aplikovaním aktívnej a pasívnej imunizácie (podrobne viď Špecifická prevencia). V prípade, že nenastane imunizácia u HBsAg pozitívnych rodičiek, riziko prenosu na novorodenca sa odhaduje medzi 10–20%, ak je prítomná súčasne aj HBeAg pozitivita (u 98% infikovaných to znamená aktívnu replikáciu), riziko rastie až na 90%. Perinatálny prenos infekcie sa taktiež darí úspešne znižovať dôsledným sledovaním HBsAg pozitívnych matiek.

Dojčenie možno odporučiť, keďže novorodenec je pri použití správneho imunizačného postupu plne chránený pred infekciou.

Pri HDV infekcii, ktorá je navodená defektným RNA vírusom, úplne dependentným od HBV vírusu, je prenos považovaný za raritný. Navyše očkovaním proti HBV nastáva postupná „eradikácia“ výskytu HDV, keďže tento nie je schopný replikácie bez súčasnej prítomnosti infekcie HBV.

### Kazuistika

20-ročná pacientka s chronickou hepatitídou B, sledovaná niekoľko rokov pre túto diagnózu, bola vyšetrená v hepatologickej poradni pre zvýšenú hladinu hepatálnych enzýmov: Bi: 16 μmol/l, AST: 1,87 μkat/l, ALT: 3,32 μkat/l. Sérologický profil pacientky bol: HBsAg

pozit., HBeAg pozit., anti HBe negat., anti HbcIgM pozit., anti HBcIgG pozit., vyšetrenie HBV DNA v tom čase nebolo možné. Vykonaná biopsia pečene s nálezom chronickej hepatitídy, grade 1, stage 0. Pacientka bola liečená 24 týždňov rekombinantným interferónom alfa2a v dávke 9 MU 3-krát týždenne s. c. V priebehu liečby nastala normalizácia ALT, avšak naďalej pretrvávala HBsAg a HBeAg pozitivita. Po skončení liečby bola pacientka ambulantne sledovaná, mala normalizované hepatálne testy, sérologický profil sa nemenil. Po 5,5 roku od skončenia liečby nastala aktivácia chronickej hepatitídy B, objavenie sa ikteru (bilirubín: 108 μmol/l, AST: 9,32 μmol/l, ALT: 18,9 μkat/l). Pretrvávala pozitivita HBsAg aj HBeAg pozitivita, pri vyšetrení HBV DNA bolo zistených 9 miliónov kópií/ml. Vykonaná kontrolná biopsia pečene s nálezom chronickej hepatitídy B s premostujúcou fibrózou pečene (grade 3, stage 3). Začatá liečba lamivudínom v dávke 100 mg tbl. denne, po 2 mesiacoch nastala normalizácia ALT. Keďže nastala dlhodobá normalizácia ALT, pretrvávala HBsAg aj HBeAg pozitivita, liečba lamivudínom bola dlhodobá.

Po 4 rokoch liečby prišla pacientka na vyšetrenie v 10. týždni gravidity. Pacientka mala hodnotu ALT vo fyziologických hraniciach, bola prítomná HBsAg aj HBeAg pozitivita. Rozhodli sme sa ponechať liečbu lamivudínom počas celej gravidity, liek je zaradený do kategórie C podľa United States FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories. Počas gravidity mala pacientka dlhodobu normalizované hodnoty ALT, sérologický profil sa nemenil. 2x bola vyšetrená hodnota HBV DNA s nedeťogovateľnými hladinami vírusu. Pacientka porodila v 38. týždni, od 1. dňa po pôrode bolo dieťa očkované kombinovanou vakcínou proti hepatitíde A a B. Dieťa má normálne hodnoty transamináz a je HBsAg negatívne.

Po pôrode je pacientka ďalej liečená lamivudínom s dlhodobou normalizovanými hodnotami ALT, nezmeneným sé-

rologickým profilom a hladinami HBV DNA pod 10 000 kópií/ml.

### HCV infekcia

Prenos infekcie HCV je prakticky rovnaký ako pri HBV – prenos slinami, materským mliekom. Sexuálny prenos však nebol jednoznačne dokázaný. Napr. v USA sa až 60% infekcií objavuje u i. v. narkomanov. Riziko prenosu HCV u sexuálnych partnerov bez iných rizikových faktorov je veľmi nízke – okolo 5%. Pre osoby žijúce v spoločnej domácnosti je riziko nesexuálneho prenosu 4% [3,6,10].

Riziko prenosu HCV infekcie počas gravidity je relatívne nízke, okolo 2,7% [7] a taktiež ako v prípade HBV hrozí najmä riziko perinatálnej infekcie, ktoré je 7–8%. Zdá sa však, že uvedené riziko je skôr asociované s výškou virémie ako so spôsobom vlastného pôrodu. Ukazuje sa, že je 2–3-krát vyššie u matiek, ktoré sú súčasne infikované aj vírusom HIV (vírus ľudskej imunodeficiencie) (ACOG). U pacientok s hladinou HCV RNA nižšou ako 106 kópií/ml, resp. negatívnou, sa prenos nevyskytuje [7]. Neodporúča sa ani realizácia elektívneho cisárskeho rezu za účelom zníženia rizika prenosu HCV infekcie, keďže sa nedokázal jeho prínos. Profylaxia okrem všeobecných protiepidemických opatrení neexistuje (na rozdiel od HBV infekcie). Väčšina infikovaných novorodencov nemá žiadne ťažkosti až do dospievania. V prípade podozrenia na HCV infekciu nemá význam robiť vyšetrenie anti-HCV protilátok skôr ako po 18. mesiaci života vzhľadom na pretrvávanie týchto protilátok prenesených od matky. Pokiaľ sa objavia príznaky svedčiace pre hepatitídu, možno urobiť vyšetrenie HCV RNA vo veku 1–2 mesiacov života s pravidelnými kontrolami bez ohľadu na výsledok prvého testovania.

Z epidemiologického hľadiska je treba podčiarknuť, že je nevyhnutné upozorniť zdravotný personál na pozitivitu rodičky na HCV infekciu, tak isto je nutné realizovať odber na prítom-

**Tab. 1. Klasifikácia liekového rizika v gravidite (podľa FDA) a pri laktácii (podľa Hale TWS).**

Kategórie pre graviditu (Aký liek je bezpečný u tehotných?)	Kategórie pre laktáciu (Aký liek je bezpečný pri laktácii?)
<b>A = Kontrolované štúdie u žien, ktoré nepreukázali riziko pre plod</b> Veľmi málo liekov v tejto kategórii. Príklady: vo vode rozpustné vitamíny, inzulín, tyroxín	<b>L1 = Safest</b> (najbezpečnejšie) Kontrolované štúdie nedemonštrovali riziko. Príklady: cromolyn, acetaminophen
<b>B = „Best“</b> (najlepšie) Nezistené žiadne riziko u zvierat, nie sú ale kontrolované štúdie u gravidných. ALEBO Riziko zistené u zvierat, ale riziko nezistené u žien v kontrolovaných štúdiách. Príklad: mnohé antibiotiká	<b>L2 = Safer</b> (bezpečnejšie) Menšie množstvo žien v štúdiách. Príklady: nitrofurantoin, cefalosporíny, druhá generácia antihistaminík, prednizón, SSRI*.
<b>C = „Caution“</b> (opatnosť) <b>Nežiaduce efekty na plod u zvierat, neexistujú kontrolované štúdie u ľudí.</b> Príklady: tiamcinolón Zapamätajte si: 1) Väčšina liekov je kategórie C 2) Nie všetky lieky jednej farmakoskupiny sú v rovnakej kategórii klasifikácie.	<b>L3 = Moderately safe</b> (stredne bezpečné) Klinicky bez štúdií alebo štúdie ukázali minimálne riziko. Príklady: antihistaminiká prvej generácie
<b>C<sub>(M)</sub> = Manufacturer requested a „C“</b> (kategorizácia lieku výrobcom) Tieto lieky v podstate často patria do kategórie „B“	
<b>D = „Danger“</b> (nebezpečné) Vzhľadom na záchyt rizika pre ľudský plod musia byť rezervované len pre prípady život zachraňujúcej liečby. Príklady: ACE** inhibítory (inhibuje fetálny renín-angiotenzínový cyklus navodzujúci ťažkú fetálnu hypotenziu a agenézu obličiek) (Jacqs)	<b>L4 = Hazardous</b> (rizikové) Záchyt rizika, zvažovať ich podanie iba v prípade ohrozenia života matky. Príklady: lítium, ergotaminové preparáty
<b>X = Masívna evidencia fetálnej abnormality</b> Neexistuje indikácia v gravidite. Príklady: izotretinoín, talidomid, mizoprostol (Cytotec) použitý s RU486, ribavirín/interferón alfa-2B Zapamätajte si: „X“ znamená zamietnutie indikácie aj pre mužov aj ženy na obdobie dlhšie ako 6 mesiacov po vysadení liečby.	<b>L5 = Contraindicated</b> (kontraindikované) Signifikantné a zdokumentované riziko (napr. ACE inhibítory). Príklady: rádioaktívne izotopy a kokaín.

Upravené podľa US Food and Drug Administration. Office of Women's Health. List of pregnancy registries (online). www.fda.gov a podľa Hale T. Medications and Mother's milk. 9. ed. Amarilo, Texas: Pharmasoft Publishing 2000.

<sup>1</sup> FDA - Food and Drug Administration - obdoba nášho Štátneho ústavu kontroly liečiv v USA, \*SSRIs = selektívne inhibítory znovuvychytenia serotonínu; \*\*ACE = angiotenzín - konvertujúci enzým

(1. FDA Consumer magazine Volume 35, Number 3 May-June 2001.

2. Physicians Desk Reference. 57. ed. Montvale, NJ: Thomson PDR 2004: 3539.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 6. ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2002.)

ných ochoreniach. Dojčenie možno odporučiť [12], je však nevyhnutné upozorniť na potrebu dodržiavania opatrení, napr. nedojčiť v prípade zranených bradaviek.

### Cirhóza pečene (pri HBV a HCV infekcii)

Cirhóza pečene je ireverzibilný stav poruchy nielen architektúry pečene, ale aj ďalších systémov v organizme, hormonového nevynímajúc. Nastáva hlboká porucha regulácie hypotalamo-hypofýzo-gonádovej osi s vývojom hypogonadizmu a feminizácie (viď vyššie).

Je jasné, že už samotné otehotnenie, ako aj fyziologická gravidita a pôrod v prípade cirhózy pečene sú skôr raritnou situáciou ako pravidlom, čo sa ešte zväzujú zhoršovaním cirhózy (podľa Child a Pughovej klasifikácie). Celkovo sa vývoj morbiditu a mortality u tehotných s cirhózou nelíši od prirodzeného vývoja cirhózy ako takej, nenastáva akcelerácia zhoršovania. Je však potrebné rátať so zvýšením feto-maternálnej morbiditu a mortality, najmä z dôvodov krvácania z ezofágových varixov a vzniku akútneho pečenej zlyhania. Pre riziko krvácania z ezofágových varixov sa odporúčajú pravidelné endoskopické kontroly s aplikáciou skleroterapie aj bandingu [8]. U týchto tehotných sa častejšie objavujú komplikácie ako ascites, hepatálna encefalopatia, ikterus, popôrodné krvácanie [2].

### Terapia

- V rámci nešpecificko-terapie je vhodné dodržiavať niekoľko princípov zo strany tehotných.
- Očkovanie proti HAV, v prípade chronickej hepatitídy C aj proti HBV.
- Abstinencia od alkoholu.
- Redukcia akejkoľvek medikácie na nevyhnutné minimum, vynechať potencionálne hepatotoxické lieky.
- Podrobné poučenie o rizikách prenosu infekcie na sexuálneho partnera a na osoby žijúce v jednej domácnosti.
- Zákaz darovania krvi, jej derivátov, tkanív a orgánov.

- Po pôrode a ukončení dojčenia nevyhnutnosť aplikácie špecificko-terapie.

Špecifická terapia (tzn. IFN-alfa, nukleozidy, ribavirín) počas gravidity nie je indikovaná, má sa aplikovať až po pôrode a po ukončení dojčenia. Ostatná terapia počas tehotnosti je iba symptomatická a podporná (hepatiká).

Bezpečnosť liečby chronickej hepatitídy v gravidite a laktácii nie je overená adekvátnymi štúdiami. Podávanie interferónu alfa je v gravidite kontraindikované pre možnú teratogenitu (FDA kategória pre liečbu v gravidite X). Ak benefit liečby chronickej hepatitídy B v gravidite preváži nad rizikami liečby, môžu byť počas gravidity podávané nukleot(z)idové analógy. Najvhodnejším liekom pre liečbu gravidných pacientok je telbivudín, ktorý FDA zaradila do kategórie B pre užívanie v gravidite, použité by mohli byť aj lamivudín, entecavir alebo adefovir (všetky kategória C). V klinickej praxi je najviac klinických údajov o liečbe gravidných pacientok lamivudínom. Podávanie ribavirínu je počas gravidity kontraindikované vzhľadom na jeho teratogenitu pri štúdiách s mnohými zvieracími druhmi [4] a je klasifikovaný kategóriou X.

Po pôrode majú byť pacientky, či už s chronickou hepatitídou B alebo C, liečené príslušnou špecifickou liečbou.

Na odhad rizika pre vyvíjajúce sa dieťa, ako aj dojča, uvádzame systém podľa USA Food and Drug Administration a pre laktáciu systém adaptovaný podľa Haleho TW (pozri tab. 1). Okrem týchto klasifikačných systémov existujú registre (napr. The Organization of Teratology Information Services - OTIS, dostupný na adrese <http://www.otispregnancy.org/>), ktoré zaznamenávajú všetky nežiaduce efekty liekov počas gravidity a laktácie.

### Špecifická prevencia

Všeobecná prevencia spočíva v prvom rade na dodržiavaní štandardných hy-

gienických opatrení. Táto je potom modifikovaná typom vyvolávajúceho agens. V prípade parenterálne prenosných infekcií v súčasnosti existuje aktívnejší prístup v podobe pasívnej a aktívnej imunizácie iba v prípade HBV infekcie. Pri ostatných typoch infekcie, ale aj pri infekcii HBV je nutné sa v rámci prevencie zamerať na zdroje a cesty prenosu, čiže na pacientov s akútnou i chronickou infekciou s osobitým zreteľom na fakt parenterálneho prenosu. Aktívna imunizácia proti HBV infekcii sa realizuje očkovacou látkou obsahujúcou HBsAg proteín v schéme aplikácie v 0., 1. a 6. mesiaci v dávke 20 µg v 1ml i.m. do deltoidného svalu. V prípade potreby (nutnosť zabezpečiť čo najskorší nástup hladiny protektívnych protilátok) je možné použiť schému 0., 1., 2. mesiac s booster dávkou po uplynutí 12 mesiacov od začiatku imunizácie. Vakcinácia je účinná približne u 90% očkovaných. Starší a imunokompromitovaní ľudia (hemodialýza, iné chronické infekcie, ťažké sprievodné ochorenia so sekundárnymi imunodeficienciami), ako aj jedinci infikovaní v čase prvej očkovacej dávky odpovedajú menej efektívne.

V prípade post-expozičnej prevencie sa podávajú hyperimúnne gama-globulíny s obsahom anti-HBs protilátok (HBIG) v dávke 0,05 ml/kg i.m. osobám bez predchádzajúcej aktívnej vakcinácie čo najskôr, najlepšie v priebehu 48 hodín, najneskôr do 7 dní po expozičii. Uvedené opatrenie je vhodné realizovať u osôb vystavených zdroju HBV infekcie ako perkutánne, tak aj po pichnutí ihlou alebo iným ostrým predmetom, aj cestou výstelky slizníc - oči, dutina ústna a pod. Súčasne sa má urobiť aj aktívna imunizácia najneskôr do 7 dní. Rizikové skupiny vhodné na vakcináciu možno detegovať na podklade epidemiologicko-imunopatogenetických vedomostí o HBV infekcii.

Proti vírusovým hepatitídám HCV a HEV očkovanie t. č. nie je dostupné, platí však, že očkovaním proti HBV infekcii je u odovodačov navodená

ochrana aj proti infekcii HDV. Proti HAV infekcii sa očkuje vakcínou obsahujúcou inaktivovaný kmeň HAV v podobe sterilnej suspenzie určenej na i.m. podávanie.

### Novorodenci narodení HBsAg pozitívnym matkám

Všetci novorodenci sú v Slovenskej republike paušálne aktívne imunizovaní proti HBV infekcii od 1 roku. U novorodencov narodených HBsAg pozitívnym matkám je nevyhnutné ihneď začať pasívnu aj aktívnu imunizáciu do 12 hodín po narodení. Pasívna imunizácia sa realizuje imunoglobulínom proti hepatitíde B (HBIG). Aktívna imunizácia sa realizuje v dávke 10 µg (1ml) i.m. v anterolaterálnej oblasti stehna spolu s 0,5ml HBIG aplikované do druhého stehna na rovnaké miesto. Druhá a tretia dávka sa podáva v 1. a 6. mesiaci od prvej dávky. Uvedený postup zabezpečí ochranu až u 95% novorodencov. Odpoveď na vakcináciu v podobe merania hladiny protektívnych anti-HBs protilátok je potrebné realizovať v 12.-15. mesiaci života. Vakcína proti HBV infekcii sa môže aplikovať už počas gravidity alebo aj laktácie. V súčasnosti nie sú dostupné dáta (ale aj tie sú veľmi limitované), ktoré by potvrdzovali riziko pre plod počas gravidity. Za podávanie však hovorí nebezpečenstvo vzniku vážnej akútnej hepatitídy u matky alebo chronickej infekcie u novorodenca.

### Vakcíny

#### Hepatitída A (Havrix®)

Inaktivovaná, neinfekčná vakcína (kategória C), efekt na fétus je neznámy, celkovo je však považovaná za bezpečnú v čase gravidity. Dojčenie je možné [11].

#### Hepatitída B (Recombivax HB a Engerix-B)

Inaktivovaná alebo rekombinovaná, neinfekčná vakcína (kategória C), gravidita ani dojčenie nie sú kontraindikované, odporúča sa vakcinácia tehotných v prípade rizika akvirovania infekcie [12].

## Literatúra

1. ACOG educational bulletin. Viral hepatitis in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63(248): 195-202.
2. Aggarwal N, Sawney H, Suril V et al. Pregnancy and cirrhosis of the liver. *NZJ Obstet Gynaecol* 1999; 4(39): 503-506.
3. Bjoro K et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1607-1611.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5. ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1998.
5. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2002. *MMWR* May 10, 2001; R06: 1-80.
6. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 66-70.
7. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(3): 229-234.
8. Harnett MJ, Miller AD, Hurley RJ et al. Pregnancy, labour and delivery in a Jehovah's Witness with esophageal varices and thrombocytopenia. *Can J Anaesth* 2000; 47(12): 1253-1255.
9. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW et al. Clinical chemistry alterations in pregnancy and oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 682-690.
10. Meisel H, Reip A, Faltus B et al. Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995; 345: 1209-1211.
11. Vento S, Nobili V, Cainelli F. Clinical course of infection with hepatitis C. *BMJ* 2006; 332(7538): 374-375.
12. Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 10-14.

**MUDr. Marián Oltman, PhD.<sup>1</sup>**  
**Ladislav Kužela<sup>1</sup>**  
**Peter Jarčuška<sup>2</sup>**  
**Tatiana Novotná<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Gastroenterologicko-Hepatologické centrum THALION, Bratislava

<sup>2</sup>I. interná klinika Lekárskej fakulty P. J. Šafárika, Košice

<sup>3</sup>Gastroenterologická klinika Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava