

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Eglė Čiupkevičienė

**GYVENTOJŲ UŽSIKRĖTIMO
HELICOBACTER PYLORI BAKTERIJA
IR HEPATITO C VIRUSU PAPLITIMAS,
RIZIKOS VEIKSNIAI IR HEPATITO
C ELIMINAVIMO GALIMYBĖS
LIETUVOJE**

Daktaro disertacija
Medicinos ir sveikatos mokslai,
visuomenės sveikata (M 004)

Kaunas, 2025

Disertacija rengta 2019–2024 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Visuomenės sveikatos fakulteto Sveikatos tyrimų institute.

Mokslinė vadovė

prof. dr. Janina Petkevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, visuomenės sveikata – M 004).

Konsultantas

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

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Visuomenės sveikatos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkė

prof. dr. Lina Jaruševičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, visuomenės sveikata – M 004).

Nariai:

prof. dr. Ida Liseckienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, visuomenės sveikata – M 004);

prof. dr. Kęstutis Adamonis (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

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

dr. Rimante Ronto (Macquarie universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, visuomenės sveikata – M 004).

Disertacija bus ginama viešajame Visuomenės sveikatos mokslo krypties tarybos posėdyje 2025 m. balandžio 25 d. 11 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Visuomenės sveikatos fakultete, 106 auditorijoje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: Tilžės g. 18, LT-47181 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Eglė Čiupkevičienė

**THE PREVALENCE OF *HELICOBACTER
PYLORI* AND HEPATITIS C VIRUS
INFECTION, ASSOCIATED RISK
FACTORS, AND POSSIBILITIES FOR
HEPATITIS C ELIMINATION IN
LITHUANIA**

Doctoral Dissertation
Medical and Health Sciences,
Public Health (M 004)

Kaunas, 2025

Dissertation has been prepared at Health Research Institute of Faculty of Public Health of Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2019–2024.

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Janina Petkevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Public Health – M 004).

Consultant

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

Dissertation is defended at the Public Health Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:

Chairperson

Prof. Dr. Lina Jaruševičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Public Health – M 004).

Members:

Prof. Dr. Ida Liseckienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Public Health – M 004);

Prof. Dr. Kęstutis Adamonis (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

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

Dr. Rimante Ronto (Macquarie University, Medical and Health Sciences, Public Health – M 004).

Dissertation will be defended at the open session of the Public Health Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on the 25th of April, 2025 at 11 a.m. in 106 auditorium of the Faculty of Public Health of Lithuanian University of Health Sciences.

Address: Tilžės 18, LT-47181 Kaunas, Lithuania.

TURINYS

SANTRUMPOS	7
ĮVADAS	8
Mokslinis darbo naujumas.....	10
Darbo praktinė reikšmė	11
Autorės indėlis.....	11
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	12
1. LITERATŪROS APŽVALGA	13
1.1. <i>Helicobacter pylori</i> bakterijos paplitimo pokyčiai ir rizikos veiksniai.....	13
1.2. Hepatito C virusas ir jo paplitimas	16
1.3. Hepatito C viruso užsikrėtimo kelių pokyčiai	18
1.4. Hepatito C virusinės infekcijos pasekmės.....	23
1.5. Hepatito C diagnostika ir gydymas	26
1.6. Hepatito C viruso eliminavimo programos ir jų ekonominis vertinimas	27
2. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI	32
2.1. Kauno miesto 25–64 metų gyventojų infekuotumo <i>Helicobacter pylori</i> bakterija tyrimas	32
2.1.1. Tyrimo kontingentas	32
2.1.2. Tyrimo metodai.....	32
2.1.3. Statistinė duomenų analizė	33
2.2. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto studentų infekuotumo <i>Helicobacter pylori</i> bakterija tyrimas.....	33
2.2.1. Tyrimo kontingentas	33
2.2.2. Tyrimo metodai.....	34
2.2.3. Statistinė duomenų analizė	34
2.3. Mirtingumo nuo lėtinio hepatito C duomenų analizė.....	35
2.3.1. Statistinė duomenų analizė	35
2.4. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų medicininės dokumentacijos duomenų tyrimas	35
2.5. Antikūnų prieš hepatito C virusą paplitimo tarp Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centro pacientų tyrimas.....	36
2.6. Užsikrėtimo hepatito C virusu rizikos veiksnių tyrimas	37
2.6.1. Statistinė duomenų analizė	38
2.7. Lietuvos hepatito C patikros programos pirmųjų metų rezultatų analizė	38
2.8. Hepatito C eliminavimo galimybių vertinimas	39
3. REZULTATAI.....	41
3.1. <i>Helicobacter pylori</i> IgG antikūnų paplitimas tarp Kauno miesto 25–64 metų gyventojų	41
3.2. <i>Helicobacter pylori</i> antikūnų paplitimo pokyčiai tarp Lietuvos sveikatos mokslų universiteto studentų ir ryšiai su viršutinės virškinimo trakto dalies dispepsiniais simptomais	50
3.3. Mirtingumo nuo lėtinio hepatito C pokyčiai 2010–2020 metais	52

3.4. Sergančiųjų su hepatito C virusu susijusiomis kepenų ligomis medicininės dokumentacijos tyrimas	58
3.5. Antikūnų prieš hepatito C virusą paplitimas tarp Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centro pacientų ir galimi užsikrėtimo būdai	60
3.6. Hepatito C patikros programos Lietuvoje pirmųjų metų rezultatai	64
3.7. Hepatito C eliminavimo iki 2030 metų galimybių vertinimas	69
REZULTATŲ APTARIMAS	73
IŠVADOS	86
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	88
SUMMARY	89
LITERATŪROS SĄRAŠAS	114
STRAIPSNIŲ, KURIOSE BUVO PASKELBTI DISERTACIJOS TYRIMO REZULTATAI, SĄRAŠAS.....	130
MOKSLINIŲ KONFERENCIJŲ, KURIOSE BUVO PASKELBTI DISERTACIJOS TYRIMŲ REZULTATAI, SĄRAŠAS	131
DOKTORANTO STRAIPSNIŲ KOPIJOS, KURIOSE BUVO SKELBIAMI SVARBIAUSI TYRIMŲ REZULTATAI	134
PRIEDAI.....	188
CURRICULUM VITAE	198
PADĖKA.....	199

SANTRUMPOS

Anti-HCV	– Antikūnai prieš hepatito C virusą
CDA	– Ligų analizės centras (angl. <i>Center for Disease Analysis</i>)
DAA	– Tiesioginio veikimo antivirusiniai vaistai (angl. <i>Direct-acting antiviral agents</i>)
DALYs	– Dėl mirties ir neįgalumo prarasti gyvenimo metai (angl. <i>disability-adjusted life years</i>)
F	– Kepenų fibrozė
GSRS	– Virškinimo trakto simptomų vertinimo klausimynas (angl. <i>Gastrointestinal symptom rating scale questionnaire</i>)
GT	– Hepatito C viruso genotipas
HBV	– Hepatito B virusas
HCV	– Hepatito C virusas
HCV-RNR	– Hepatito C viruso ribonukleino rūgštis
<i>H. pylori</i>	– <i>Helicobacter pylori</i> bakterija
HP	– <i>Helicobacter pylori</i> bakterija
IgG	– Imunoglobulino G antikūnai
JAV	– Jungtinės Amerikos Valstijos
LSMU	– Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
LSMUL	– Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė
MALT	– Marginalinės zonos limfoma
PI	– Pasikliautinis intervalas
PSO	– Pasaulio sveikatos organizacija
SN	– Standartinis nuokrypis
SVR	– Stabilus virusinis atsakas (angl. <i>Sustained Virological Response</i>)
ŠS	– Šansų santykis
VKPP	– Vidutinis kasmetinis procentinis pokytis
ŽIV	– Žmogaus imunodeficito virusas

ĮVADAS

Didelė dalis virškinimo trakto ligų yra susijusios su mikroorganizmais. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) yra viena iš labiausiai tarp žmonių paplitusių bakterijų. Ji kolonizuoja apie pusės pasaulio gyventojų skrandžio gleivinę [1,2]. *H. pylori* reikšmę lemia ne tik didelis jos paplitimas, bet ir įvairiapusiškas poveikis žmonių sveikatai. Nuo bakterijos atradimo 1982 metais atlikta daugybė mokslinių tyrimų, įrodančių jos ryšį su skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opalige, gastritu, skrandžio vėžiu, marginalinės zonos (MALT) limfoma ir kitomis virškinimo sistemos bei kitų organų ligomis, sąlygojančiomis didelę ekonominę naštą viso pasaulio valstybių sveikatos priežiūros sistemoms [3–5]. Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra (angl. *International Agency for Research on Cancer*) priskyre *H. pylori* 1-os grupės kancerogenams dėl epidemiologiniais tyrimais įrodyto stipraus ryšio su skrandžio vėžiu [6]. Šis vėžys yra labai paplitęs ir Lietuvoje [7].

H. pylori infekcijos paplitimas labai skiriasi priklausomai nuo geografinės vietovės, amžiaus, socialinės ir ekonominės padėties [8,9]. Hooi su bendraautoriais atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė nustatė, kad *H. pylori* paplitimas svyravo nuo 70,1 proc. Afrikoje, 69,4 proc. Pietų Amerikoje ir 66,6 proc. Vakarų Azijoje iki 37,1 proc. Šiaurės Amerikoje, 34,3 proc. Vakarų Europoje ir 24,4 proc. Okeanijoje [10]. Europoje atliktų tyrimų duomenimis, Šiaurės ir Vakarų Europos gyventojai yra rečiau užsikrėtę *H. pylori* nei Pietų ir Rytų Europos gyventojai [11]. Lietuvos bendroje populiacijoje iki šiol nebuvo atlikta pakankamos apimties *H. pylori* paplitimo tyrimo [12]. Seniai atliktuose tyrimuose *H. pylori* buvo nustatyta 36 proc. tirtų vaikų [13] ir 70 proc. vyresnių nei 55 metų pacientų, kuriems pasireiškė dispepsijos simptomai [14].

Pastaraisiais dešimtmečiais *H. pylori* paplitimas mažėja daugelyje pasaulio šalių. Li su bendraautoriais atliktos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenimis, pasaulio gyventojų užsikrėtimas šia bakterija sumažėjo nuo 58,2 proc. 1980-1990 metų laikotarpiu iki 43,1 proc. 2011-2022 metų laikotarpiu [1]. Nepaisant mažėjimo tendencijų, *H. pylori* paplitimas išlieka didelis ir kelia grėsmę visuomenės sveikatai [15].

Užsikrėtimo *H. pylori* bakterija keliai nėra tiksliai nustatyti, tačiau manoma, kad dažniausias yra oralinis-oralinis ir fekalinis-oralinis kelias [3,8]. Dažniausiai užsikrėčiama vaikystėje šeimos aplinkoje [16]. Vaikai, gyvenantys skurdesnėse šeimose, turintys brolių ir seserų, su kuriais dalijasi kambariu ar lova, gyvenantys aplinkoje, kur blogos sanitarinės-higieninės sąlygos, yra labiau linkę užsikrėsti *H. pylori* bakterija [17,18]. Perdavimas iš žmogaus žmogui yra pagrindinis užsikrėtimo būdas išsivysčiusiose šalyse [3]. Besivystančiose šalyse, kur yra blogesnės sanitarinės-higieninės sąlygos, netinkamai

valomos nuotekos ir prasta geriamo vandens kokybė, yra didesnė tikimybė užsikrėsti bakterija per vandenį ir maistą [17,19].

Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama *H. pylori* išnaikinimui, kaip vienai skrandžio vėžio rizikos mažinimo strategijų, tačiau iškyla infekcijos atsinaujinimo problema [20]. Infekcija gali atsinaujinti dėl nepakankamo išgydymo arba pakartotino užsikrėtimo. Pakartotinio užsikrėtimo šaltiniais gali būti aplinkos veiksniai, pavyzdžiui, užterštas geriamas vanduo, užsikrėtę šeimos nariai arba nesaugios medicininės procedūros [20].

Naujausių tyrimų duomenimis, virusinis hepatitas C išlieka vienu svarbiausių iššūkių pasaulio valstybių visuomenės sveikatai [21]. Apie 50 milijonų planetos gyventojų yra užsikrėtę hepatito C virusu (HCV). 2015-2020 metų laikotarpiu 7,5 milijonai gyventojų užsikrėtė HCV, 8,7 milijonai buvo išgydyti ir 5,5 milijonai mirė [22]. Dažniausia mirties priežastis – kepenų cirozė ir kepenų ląstelių vėžys. Infekuotumas HCV padidina kepenų ląstelių vėžio riziką iki 20 kartų ir išlieka svarbia kepenų vėžio priežastimi visame pasaulyje [23]. HCV infekcija yra pagrindinė kepenų transplantacijos priežastis [24]. Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro duomenimis, Europos Sąjungoje yra 2,4 milijonai gyventojų, užsikrėtusių lėtine HCV infekcija, kurios paplitimas 2019 metais buvo 0,5 proc. ir svyravo nuo 0,27 proc. Vakarų Europoje iki 0,88 proc. Rytų Europoje [25,26].

Iki nacionalinės hepatito C patikros programos įvedimo 2022 metais Lietuvoje nebuvo reprezentatyvių populiacinių duomenų apie HCV paplitimą [27]. Pirmą kartą antikūnų prieš HCV (anti-HCV) dažnį Lietuvos gyventojų kraujo serume bandyta įvertinti 2010 metais, kai penkiuose didžiuosiuose Lietuvos miestuose prie prekybos centrų buvo atliktas 1528 anoniminių savanorių tyrimas [28]. Nustatytas anti-HCV paplitimas (2,78 proc.) tikėtina buvo per didelis, nes asmenys, turintys hepatito C rizikos veiksnių, galėjo aktyviau dalyvauti nemokamuose anoniminiuose kraujo tyrimuose. Lietuvoje taip pat stokojama duomenų apie ūminius užsikrėtimo HCV atvejus ir galimus užsikrėtimo kelius [29]. Taigi epidemiologinė hepatito C situacija Lietuvoje yra nepakankamai įvertinta.

Pastaraisiais dešimtmečiais HCV perdavimo keliai keitėsi dėl sveikatos priežiūros pažangos, visuomenės sveikatos iniciatyvų ir socialinių veiksnių [30]. Iki 1993 metų, kai buvo pradėta kraujo patikra dėl HCV, daugelis žmonių užsikrėtė virusu, kai jiems buvo perpiltas užkrėstas kraujas ir jo komponentai arba atliktos nesaugios invazinės medicininės procedūros [31,32]. Dabartiniu metu švirkščiamųjų narkotikų vartojimas tapo dominuojančiu HCV perdavimo būdu [33]. Lietuvoje trūksta duomenų apie rizikos grupėms priklausančių žmonių, tai yra švirkščiamųjų narkotikų vartotojų, užsikrėtusių žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV), kalinių, infekuotumą HCV. Tokia informacija būtina, norint užkirsti kelią HCV infekcijos plitimui.

Žmonės, užsikrėtę HCV, dažnai nejaučia jokių simptomų iki vėlyvosios ligos stadijos, tai yra kepenų cirozės ar kepenų ląstelių vėžio išsivystymo [34,35]. PSO duomenimis, 2022 metais tik 36,4 proc. žmonių, užsikrėtusių HCV, liga buvo diagnozuota, o 20 proc. užsikrėtusiųjų buvo gydomi [21].

2016 m. 69-oji Pasaulio sveikatos asamblėja patvirtino PSO iškeltą ambicingą tikslą iki 2030 m. pašalinti hepatitą C, kaip grėsmę visuomenės sveikatai, siekiant 80 proc. sumažinti naujų lėtinių hepatito C atvejų skaičių, 65 proc. sumažinti mirtingumą, susijusį su HCV infekcija, iki 90 proc. padidinti diagnozuotų ir iki 80 proc. gydomų HCV užsikrėtusių pacientų skaičių, palyginti su 2015 metų atitinkamais rodikliais [36]. PSO tikslai tapo pasiekiami pradėjus taikyti tiesioginio veikimo antivirusinius vaistus (angl. *direct-acting antiviral, DAA*). Šie vaistai pasižymi dideliu veiksmingumu (išgyja apie 98 proc. pacientų), turi mažiau šalutinių poveikių, juos paprasčiau taikyti, palyginti su ankstesniu gydymu interferonu [37,38]. Pradėjus gydymą ankstyvose ligos stadijose, gerėja klinikiniai rezultatai ir sumažėja viruso platinimas. Tyrimais nustatytas anksčiau pradėto gydymo ekonominis efektyvumas, palyginti su gydymo atidėjimu, kol liga pasieks pažengusias stadijas [39,40].

Hepatito C patikros programos atlieka svarbų vaidmenį nustatant užsikrėtusius besimptomius asmenis, kol jiems neatsirado toli pažengusių komplikacijų. Valstybės taiko įvairias hepatito C patikros strategijas, tokias kaip masinė gyventojų patikra arba tikslinė specifinių populiacijų, turinčių didelę riziką užsikrėsti HCV, patikra. Vis dar diskutuojama, kuri iš šių strategijų yra tinkamesnė ir ekonomiškai efektyvesnė [41–43]. Naujausi epidemiologiniai duomenys yra būtini siekiant sukurti nacionalinę hepatito C eliminavimo strategiją Lietuvoje ir pasiekti PSO tikslus iki 2030 m.

Mokslinis darbo naujumas

Atliekant šį disertacinį darbą, pirmą kartą nustatytas antikūnų prieš *H. pylori* bakteriją paplitimas reprezentatyvioje populiacinėje suaugusių Kauno miesto gyventojų imtyje ir paplitimo ryšiai su socialiniais ir demografiniais veiksniais. Įvertinta, kuri tiriamųjų dalis vartojo vaistus *H. pylori* bakterijai išnaikinti. Taip pat įvertinti užsikrėtimo *H. pylori* bakterija pokyčiai LSMU studentų populiacijoje per 25 metus. Nustatytas HCV paplitimas tarp sergančių lėtinėmis kepenų ligomis pacientų. Atlikus atvejo ir kontrolės tyrimą, nustatyti galimi užsikrėtimo HCV keliai. Išanalizavus pirmų hepatito C patikros metų duomenis, įvertintas HCV antikūnų paplitimas tarp Lietuvos gyventojų, gimusių 1945–1994 metais, ir rizikos grupės asmenų, tai yra vartojančių švirkščiamuosius narkotikus ar užsikrėtusių žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV). Pritaikius Lietuvos situacijai adaptuotą Markovo modelį, įvertintos

hepatito C eliminavimo galimybės ir nustatyta, kiek būtų išvengta hepatito C komplikacijų, pasiekus PSO iškeltus tikslus.

Darbo praktinė reikšmė

Duomenys apie užsikrėtimo *H. pylori* bakterija ir HCV dažnį bei tikėtinius užsikrėtimo kelius gali būti panaudoti planuojant prevencines priemones. Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centre atlikto anti-HCV paplitimo tyrimo duomenys buvo panaudoti pagrindžiant nacionalinės hepatito C patikros būtinybę, numatant tiriamuosius kontingentus ir organizuojant patikros vykdymą pirminės sveikatos priežiūros centruose. Atlikus skirtingų situacijų modeliavimą Markovo modeliu, nustatyta, kaip tobulinti hepatito C patikros programos vykdymą Lietuvoje, tai yra kiek gyventojų kasmet reikėtų patikrinti dėl užsikrėtimo HCV ir kiek gydyti, kad būtų pasiekti PSO iškelti hepatito C eliminavimo tikslai.

Autorės indėlis

Autorė dalyvavo Kauno miesto gyventojų epidemiologiniame tyrime „Lėtinės ligos ir jų rizikos veiksniai suaugusių žmonių populiacijoje“, teikė paraišką LSMU Mokslo fondui ir gavo finansavimą atlikti antikūnų prieš *H. pylori* tyrimą. Ji dalyvavo tiriant LSMU studentus dėl užsikrėtimo *H. pylori*, suvedė anketų duomenis į kompiuterį ir atliko jų statistinę analizę. Autorė peržiūrėjo LSMU ligoninės Kauno klinikų pacientų, sirgusių kepenų ciroze, kepenų ląstelių vėžiu ir patyrusių kepenų transplantaciją, medicininę dokumentaciją, siekdama nustatyti šių sveikatos sutrikimų ryšį su HCV. Autorė suplanavo atvejo ir kontrolės tyrimą Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centre apie galimus užsikrėtimo hepatito C virusu kelius, parengė klausimyną, telefonu apklausė atvejo ir kontrolės grupės pacientus, suvedė duomenis į kompiuterį ir atliko jų analizę. Autorė atliko hepatito C patikros programos pirmų metų duomenų analizę. Kartu su Ligų analizės centro (angl. *Center for Disease Analysis Foundation, CDA*) iš Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) mokslininkais ji atliko galimybių pasiekti PSO iškeltus hepatito C eliminavimo tikslus Lietuvoje tyrimą, taikydama Markovo ligos progresavimo modelį. Autorė pristatė tyrimo rezultatus nacionalinėse ir tarptautinėse konferencijose, kartu su bendraautorais rengė publikacijas citavimo indeksą turintiems mokslo žurnalams ir parengė disertacinį darbą.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas: nustatyti antikūnų prieš *H. pylori* bakteriją ir HCV paplitimą tarp Lietuvos gyventojų, užsikrėtimo rizikos veiksnius ir įvertinti HCV eliminavimo iki 2030 metų galimybes Lietuvoje.

Uždaviniai:

1. Nustatyti antikūnų prieš *H. pylori* paplitimą tarp Kauno miesto 25–64 m. gyventojų ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto studentų bei ryšius su nusiskundimais virškinimo trakto veikla.
2. Įvertinti Lietuvos gyventojų mirtingumą nuo HCV sukeltų ligų 2001–2020 metais ir nustatyti HCV paplitimą tarp sergančiųjų lėtinėmis kepenų ligomis.
3. Nustatyti antikūnų prieš HCV paplitimą tarp Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centro pacientų ir užsikrėtimo HCV rizikos veiksnius.
4. Remiantis pirmųjų atrankinės patikros metų duomenimis (2022 metų gegužė – 2023 metų balandis), įvertinti antikūnų prieš HCV paplitimą tarp Lietuvos gyventojų, gimusių 1945–1994 metais, ir rizikos grupės asmenų.
5. Nustatyti Pasaulio sveikatos organizacijos iškeltų hepatito C eliminavimo iki 2030 metų tikslų pasiekimo galimybes Lietuvoje.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. *Helicobacter pylori* bakterijos paplitimo pokyčiai ir rizikos veiksniai

Helicobacter pylori (*H. pylori*) yra gramneigiama, mikroaerofilinė, spiralės formos bakterija, kolonizuojanti skrandžio gleivinę. Ją 1982 metais atrado R. Warren ir B. Marshall [44]. Kol nebuvo atrasta *H. pylori* bakterija, dėl rūgšties aplinkos skrandis buvo laikomas steriliu organu. Už šį atradimą 2005 metais mokslininkai buvo apdovanoti Nobelio fiziologijos ir medicinos premija [45]. *H. pylori* yra viena seniausių ir labiausiai tarp žmonių paplitusių bakterijų. Ja yra užsikrėtę apie pusė pasaulio gyventojų [1,2,10]. *H. pylori* reikšmė yra susijusi ne tik su dideliu jos paplitimu, bet ir su įvairiapusių poveikiu žmonių sveikatai. Nepaprastas bakterijos gebėjimas prisitaikyti prie rūgšties ir nesvetingos skrandžio aplinkos gali sukelti daugybę patologinių pasekmių [46]. *H. pylori* infekcija siejama su skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opalige, gastritu, skrandžio vėžiu, marginalinės zonos (MALT) limfoma ir kitomis virškinimo sistemos bei kitų organų ligomis, nuo kurių kenčia milijonai žmonių visame pasaulyje ir kurios sukelia didelę ekonominę naštą pasaulio valstybių sveikatos priežiūros sistemoms [3–5]. Remdamasi epidemiologinių tyrimų duomenimis, Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra (angl. *International Agency for Research on Cancer*) priskyrė *H. pylori* 1-os grupės kancerogenams dėl įrodyto stipraus ryšio su skrandžio vėžiu [6]. Pagal piktybinių navikų paplitimą pasaulyje skrandžio vėžys užima penktą vietą ir yra ketvirta su vėžiu susijusio mirtingumo priežastis [47]. Šis vėžys yra labai paplitęs ir Lietuvoje [7].

H. pylori infekcijos paplitimas skiriasi įvairiuose pasaulio regionuose [8,9]. Hooi su bendraautoriais atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė nustatė, kad *H. pylori* infekcija buvo labiausiai paplitusi Afrikoje (70,1 proc.), Pietų Amerikoje (69,4 proc.) ir Vakarų Azijoje (66,6 proc.) [10]. Mažiausias paplitimas nustatytas Okeanijoje (24,4 proc.), Vakarų Europoje (34,3 proc.) ir Šiaurės Amerikoje (37,1 proc.). Daugiausia gyventojų, užsikrėtusių *H. pylori*, buvo šiose valstybėse: Nigerijoje (87,7 proc.), Portugalijoje (86,4 proc.), Estijoje (82,5 proc.), Kazachstane (79,5 proc.) ir Pakistane (81,0 proc.). Mažiausias bakterijos paplitimas nustatytas Šveicarijoje (18,9 proc.), Danijoje (22,1 proc.), Naujojoje Zelandijoje (24,0 proc.), Australijoje (24,6 proc.) ir Švedijoje (26,2 proc.) [10]. Europoje atlikti tyrimai nustatė, kad *H. pylori* yra rečiau paplitusi tarp Šiaurės ir Vakarų Europos gyventojų nei tarp Pietų ir Rytų Europos populiacijų [11]. *H. pylori* infekcijos paplitimas buvo tiesiogiai susijęs su skrandžio vėžio paplitimu [11,48]. Latvijoje atliktame iš populiacijos atsitiktinai atrinktų gyventojų tyrime rastas didelis (79,2 proc.) *H. pylo-*

ri paplitimas [49]. Kaimyninėje Lenkijoje *H. pylori* infekcija buvo užsikrėtę 78,5 proc. atsitiktinai atrinktų Liublino gyventojų [50].

Iki šiol Lietuvoje nebuvo tirtas *H. pylori* paplitimas bendroje populiacijoje [12]. Tam tikrų grupių tyrimuose *H. pylori* paplitimas svyravo nuo 36 proc. tarp vaikų [13] iki 70 proc. tarp vyresnių nei 55 metų pacientų, kuriems pasireiškė dispepsijos simptomai [14].

Nustatyta, kad *H. pylori* paplitimas skiriasi ne tik įvairiose šalyse, bet ir skirtinguose tos pačios šalies regionuose bei tarp įvairių socialinių grupių [8–10]. Jungtinėse Amerikos Valstijose atlikto tyrimo duomenimis, *H. pylori* infekcija buvo labiau paplitusi tarp ispanų kilmės amerikiečių (64 proc.) ir ne ispanų kilmės juodaodžių (52,0 proc.), palyginti su ne ispanų kilmės baltodžiais (21,2 proc.) [51]. Kinijoje atliktame tyrime palygintas *H. pylori* paplitimas tarp tibetiečių ir hanų, kuris buvo atitinkamai 62,2 proc. ir 55,3 proc. [52]. Amsterdame (Olandija) atlikto tyrimo duomenimis, visos etninių mažumų grupės turėjo žymiai didesnę riziką užsikrėsti *H. pylori* (>50 proc.), palyginti su olandų grupe (17 proc.) [53]. *H. pylori* infekcija dažniau buvo nustatyta žemesnės socialinės klasės atstovams nei tiems, kurie priklausė aukštesnei socialinei klasei [54–57]. Žemas išsilavinimo lygis buvo reikšmingai susijęs su didesniu *H. pylori* paplitimu [56,58].

Pastaraisiais dešimtmečiais *H. pylori* paplitimas mažėjo daugelyje pasaulio šalių. Li su bendraautorais atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė nustatė, kad pasaulio mastu užsikrėtimas šia bakterija sumažėjo nuo 58,2 proc. 1980–1990 metų laikotarpiu iki 43,1 proc. 2011–2022 metų laikotarpiu [1]. Didžiausias pokytis nustatytas Afrikos regione. *H. pylori* paplitimas labiau mažėjo tarp jaunų žmonių, dideles pajamas gaunančiose šalyse ir šalyse, kuriose yra geras sveikatos priežiūros prieinamumas [1]. Chen su bendraautorais atliktos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenimis, *H. pylori* infekcijos paplitimas pasaulio valstybėse sumažėjo nuo 52,6 proc. iki 43,9 proc., lyginant periodą iki 1990 metų su 2015–2022 metų periodu [2]. Didžiausi pokyčiai nustatyti Vakarų Ramiojo vandenyno, Pietryčių Azijos ir Afrikos regionuose. Deja, tarp vaikų paplitimas išliko didelis – 35,1 proc. 2015–2022 metų periodu. Panašų *H. pylori* paplitimą tarp pasaulio vaikų nustatė ir kiti tyrėjai [59]. Dažniau buvo užsikrėtę vaikai, gyvenantys mažas ir vidutines pajamas gaunančiose šalyse, vyresnio nei jaunesnio amžiaus. Nors *H. pylori* paplitimas mažėja, tačiau absoliutūs užsikrėtusių žmonių skaičiai išlieka labai dideli, sukeldami grėsmę visuomenės sveikatai [15].

Užsikrėtimo *H. pylori* bakterija keliai vis dar nėra tiksliai žinomi, tačiau manoma, kad dažniausias yra oralinis-oralinis ir fekalinis-oralinis kelias per vandenį ar maistą [3,8]. Vaikystė (dažniausiai iki 10 metų amžiaus) yra labiausiai tikėtinas laikas užsikrėsti šia infekcija šeimoje. Tyrimų duomenimis, vaikų, kuriems buvo nustatyta *H. pylori* infekcija, tėvai, broliai ir seserys taip

pat buvo užsikrėtę šia bakterija [16,60,61]. Gyvenimo sąlygos vaikystėje gali nulemti užsikrėtimo *H. pylori* riziką [59]. Vaikai, gyvenantys skurdesnėse šeimose, turintys brolių ir seserų, su kuriais dalijasi kambariu ar lova, gyvenantys aplinkoje, kur blogos sanitarinės-higieninės sąlygos be nuotekų sistemos ir geros geriamo vandens kokybės, yra labiau linkę užsikrėsti *H. pylori* bakterija [17,18,62].

Epidemiologinių tyrimų duomenimis, užsikrėtimo *H. pylori* infekcija keičiasi gali skirtis priklausomai nuo šalių socialinio ir ekonominio išsivystymo lygio. Teigiama, kad perdavimas iš žmogaus žmogui yra pagrindinis užsikrėtimo būdas išsivysčiusiose šalyse [3]. Žmogus žmogui perdavimo kelias šeimoje grindžiamas artimais tarpusavio kontaktais [16,63]. Šeimos nariai susiduria su bendru infekcijos šaltiniu. Be to, jie gali turėti bendrą genetinį polinkį užsikrėsti *H. pylori* infekcija [20]. Tikėtina, kad infekuota motina gali būti pagrindinis vaikų infekcijos šaltinis [61]. Užkratas gali plisti per seiles, nes skrandžio mikrobiota gali patekti ir kolonizuotis burnoje po regurgitacijos ar vėmimo. *H. pylori* buvo išauginta iš seilių ir dantų apnašų [64,65]. Motina, kuri yra užkrėsta *H. pylori*, su seilėmis gali tiesiogiai perduoti bakteriją kūdikiui.

Besivystančiose šalyse, kur yra blogesnės sanitarinės-higieninės sąlygos, netinkamai valomos nuotekos ir prasta geriamo vandens kokybė, yra didesnė tikimybė užsikrėsti bakterija per vandenį ir maistą [17,62]. Užterštas vanduo gali būti vienas iš *H. pylori* infekcijos perdavimo šaltinių, nes visame pasaulyje vandens mėginiuose randama ši bakterija [19,66]. Žmonės, gyvenantys namuose be centralizuoto vandentiekio arba valgantys žalias daržoves, kurių dažnai laistomos neapdorotu nuotekų vandeniu, būna dažniau užsikrėtę *H. pylori* infekcija [19].

Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama *H. pylori* išnaikinimui, kaip vienai skrandžio vėžio rizikos mažinimo strategijai, tačiau iškyla infekcijos atsinaujinimo problema [20]. Infekcija gali atsinaujinti dėl nepakankamo išgydymo arba pakartotino užsikrėtimo. *H. pylori* infekcijos išnaikinimas tapo daug sunkesnis dėl plačiai paplitusio atsparumo antibiotikams [15]. Jei infekcija atsinaujina per pirmus metus po gydymo, dažniausiai to priežastis būna nepakankamas išgydymas, kai infekcija nėra pilnai išnaikinama, o tik prislopinama [67]. Pakartotino užsikrėtimo dažnis priklauso nuo šalies socialinio ir ekonominio išsivystymo lygio. Tyrimo duomenimis, *H. pylori* atsinaujinimo dažnis buvo atvirkščiai susijęs su žmogaus socialinės raidos indeksu (angl. *human development index, HDI*) [68]. Šalyse, kuriose šis indeksas buvo vidutinis arba žemas, infekcijos atsinaujinimo dažnis buvo 10,9 proc., esant dideliame indeksui – 6,2 proc. ir esant labai dideliame indeksui – 3,1 proc. Pakartotinio užsikrėtimo šaltiniais gali būti aplinkos veiksniai, pavyzdžiui, už-

terštas geriamas vanduo, užsikrėtę šeimos nariai arba nesaugios medicininės procedūros [20].

Taigi, nepaisant paplitimo mažėjimo tendencijų, didelis *H. pylori* infekcijos paplitimas išlieka opia visuomenės sveikatos problema, ypač tose šalyse, kur yra didelis sergamumas skrandžio vėžiu. Visuomenės informavimas apie užsikrėtimo kelius, sanitarinių-higieninių sąlygų gerinimas, tinkamas infekcijos išnaikinimas, esant indikacijoms, padėtų spręsti su *H. pylori* infekcija susijusias sveikatos problemas.

1.2. Hepatito C virusas ir jo paplitimas

Hepatito C virusas (HCV) atrastas 1989 metais po 15 metų trukusių paieškų, kai paaiškėjo, kad dalis pacientų po kraujo perpylimų suserga hepatitu, kurį sukelia ne A ir ne B hepatito virusai [69,70]. 2020 metais Nobelio medicinos premija buvo skirta trimis mokslininkams: amerikiečiams Harvey J. Alteris ir Charlesui M. Rice bei britui Michaeliui Houghtonui, už jų vaidmenį atrandant ir apibūdinant HCV [71].

HCV yra teigiamo poliškumo, vienos grandinės RNR virusas, priklausantis *Flaviviridae* šeimos *Hepacivirus* genčiai [72]. HCV ribonukleino rūgštis (RNR) turi skirtingus baltymus koduojančius genus, kurių taikiniai yra kepenų ląstelės. Virusas sukelia lėtinį kepenų uždegimą, pereinantį į cirozę ir kepenų ląstelių vėžį. Remiantis filogenetine ir viso viruso genomo sekos analize, nustatytas viruso genetinis heterogeniškumas. HCV padermės skirstomos į 11 genotipų (GT) ir daugiau nei 60 potipių [73,74]. HCV genotipams būdingas skirtingas geografinis paplitimas, virulentiškumas ir atsakas į taikomą gydymą. Keletas potipių: 1a, 1b, 2a ir 3a, plačiai paplitę visame pasaulyje ir sudaro didelę HCV infekcijų dalį [75,76]. Pasaulio mastu GT1 yra labiausiai paplitęs (46 proc.), po to seka GT3 (22 proc.), GT2 (13 proc.), GT4 (13 proc.), GT6 (2 proc.) ir GT5 (1 proc.) [77,78]. GT1 vyrauja Europoje, Šiaurės Amerikoje ir Australijoje. GT3 labiausiai plinta Pietų Azijoje, ypač Indijoje. GT2 dažniausiai pasitaiko Vakarų Afrikoje ir kai kuriose pietinėse Amerikos dalyse [76,78,79]. GT4 dažniau sutinkamas keliose Artimųjų Rytų ir Afrikos šalyse: Saudo Arabijoje, Bahreine, Jordanijoje, Egipte ir Etiopijoje. GT5, GT6 ir GT7 buvo užregistruoti atitinkamai Pietų Afrikoje, Pietryčių Azijoje ir Centrinėje Afrikoje [80]. HCV 3a genotipas plinta tarp švirkščiamųjų narkotikų vartotojų [76]. Ankstesnių HCV genotipo tyrimų, atliktų Lietuvoje, duomenimis, 65 proc. lėtinio hepatitu C sirgusių pacientų buvo užsikrėtę GT1, 26,3 proc. – GT3, o 8,7 proc. – GT2 [81].

Virusinis hepatitas – viena iš labiausiai paplitusių užkrečiamų ligų. PSO duomenimis, 2022 metais hepatitu C sirgo apie 50 mln. pasaulio gyventojų [21]. Naujų hepatito C atvejų skaičius 2022 metais buvo 1 milijono

nas (13/100000) [21]. Polaris observatorijos (angl. *the Polaris Observatory*) skaičiavimais, 2020 metų pradžioje HCV viremijos paplitimas pasaulyje buvo 0,7 proc., kas atitinka 56,8 milijonus gyventojų [22]. Nuo 2015 metų, kai HCV viremijos paplitimas buvo 0,9 proc. arba 63,6 milijonai gyventojų, HCV infekuotų žmonių skaičius sumažėjo 6,8 milijonais. 2015-2020 metų laikotarpiu 7,5 milijonai gyventojų užsikrėtė HCV, 8,7 milijonai buvo išgydyti ir 5,5 milijonai mirė nuo HCV sukeltų ligų [22].

PSO duomenimis, 2022 metais nuo HCV sukeltų ligų mirė 240000 žmonių (3/100000 gyventojų). Didžiausias mirusių žmonių skaičius buvo rytiniame Viduržemio jūros regione (65000) ir Pietryčių Azijos regione (42000) [21]. Pasaulinės ligų naštos tyrimo (angl. *Global Burden of Disease study*) duomenimis, 2019 metais nuo lėtinio hepatito C mirė 395000 pasaulio gyventojų (4,8/100000) [82]. Mirtingumas mažėja dėl didėjančių HCV diagnozavimo ir gydymo apimčių. Dažniausia mirties priežastis – kepenų cirozė ir kepenų ląstelių vėžys. Kai kuriais skaičiavimais, hepatitas C padidina kepenų ląstelių vėžio riziką iki 20 kartų ir išlieka svarbia kepenų vėžio priežastimi visame pasaulyje [23].

Nustatyti regioniniai hepatito C paplitimo skirtumai. Daugiausia gyventojų, infekuotų HCV, yra Pakistane (8,8 milijonai arba 17,8 proc. visų atvejų), Indijoje (5,5 milijonai arba 11,2 proc.) ir Kinijoje (4 milijonas arba 8,1 proc.) [21]. Daug žmonių, užsikrėtusių HCV, gyvena Rusijoje, JAV, Indonezijoje, Nigerijoje, Ukrainoje, Uzbekijoje, Bangladeše, Vietname, Etiopijoje, Meksikoje, Brazilijoje ir Malaizijoje. Išvardintose valstybėse gyvena du trečdaliai visų užsikrėtusiųjų HCV [21].

Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras, remdamasis naujausiais modeliais, apskaičiavo, kad Europos Sąjungoje yra 2,4 milijonai gyventojų, užsikrėtusių lėtine HCV infekcija [25]. 2019 metų pabaigoje suskaičiuotas lėtinės HCV infekcijos paplitimas Europos Sąjungos šalyse buvo 0,5 proc. [26]. HCV infekcija labiausiai buvo paplitusi Rytų Europoje (0,88 proc.), o mažiausiai – Vakarų Europoje (0,27 proc.). Paplitimas Šiaurės Europos valstybėse, kurioms autoriai priskyrė ir Lietuvą, buvo 0,41 proc., o Pietų Europos valstybėse – 0,59 proc. Net 25 Europos Sąjungos valstybėse HCV paplitimas buvo mažesnis už 1 proc. Valstybės, kuriose HCV paplitęs rečiausiai, buvo Olandija (0,04 proc.), Slovėnija (0,07 proc.) ir Islandija (0,1 proc.). Didžiausias HCV paplitimas buvo Rumunijoje (2,26 proc.), Estijoje (1,71 proc.) ir Bulgarijoje (1,11 proc.) [26]. 2015 m. Europos Sąjungoje apie 35000 mirčių priežastis buvo HCV, iš kurių 55 proc. sudarė kepenų ląstelių vėžys ir 45 proc. cirozė ir kitos lėtinės kepenų ligos [83]. Europoje kepenų cirozės sukelta našta, kuri matuojama dėl mirties ir neįgalumo prarastais gyvenimo metais (angl. *disability-adjusted life years – DALYs*), sudarė 1,09 milijonus, o kepenų ląstelių vėžio našta – 416000 [84]. 2010–2019 metų laikotarpiu

dėl mirties ir neįgalumo prarastų gyvenimo metų, susijusių su ciroze, skaičius sumažėjo, o susijusių su kepenų ląstelių vėžiu padidėjo 10,4 proc. [84]. COVID-19 pandemijos metu HCV paplitimas išaugo, nes buvo sustabdytos patikros, mažiau diagnozuota ir išgydyta sergančiųjų [85,86].

Lietuvoje reprezentatyvūs populiaciniai duomenys apie HCV infekcijos paplitimą yra riboti. 1993 metais Ambrozaitis su bendraautoriais atliko HCV infekcijos paplitimo tyrimus nedidelėse padidėjusią riziką turinčių asmenų grupėse [87]. Anti-HCV nustatyti 2,2 proc. donorų, pirmą kartą duodančių kraują, 7,9 proc. komercinių kraujo donorų, 13,9 proc. komercinių kraujo plazmos donorų, 48,3 proc. hemodializuojamų pacientų, 29,4 proc. kalinių, 9,4 proc. vyresnio amžiaus slaugos įstaigų gyventojų ir 7,9 proc. hemodializes atliekančio personalo [87]. 2010 m. buvo atliktas HCV antikūnų paplitimo tyrimas penkiuose didžiuosiuose Lietuvos miestuose. Buvo tiriami savanoriai prie didžiųjų prekybos centrų [28]. Tyrimo duomenimis, anti-HCV paplitimas buvo 2,78 proc., o pakoregavus pagal standartinę Europos populiaciją – 2,85 proc. Nustatytas HCV serologinis paplitimas galimai buvo per didelis, nes asmenys, turintys HCV rizikos veiksnių, galėjo aktyviau dalyvauti nemokamuose anoniminiuose anti-HCV tyrimuose [28]. Grubyste su bendraautoriais analizavo ūminio hepatito C atvejų paplitimą Lietuvoje 2005–2018 metais, remdamasi informacija apie registruotus atvejus [29]. Per tirtą laikotarpį užregistruoti 572 ūminio hepatito C atvejai arba 2,03 atvejai 100000 gyventojų 2005 metais ir 0,55 atvejai 100000 gyventojų 2016 metais [29,88]. Nors Lietuvoje fiksuojamų ūminio hepatito C atvejų mažėja, sergamumas yra vienas didžiausių, lyginant su kitomis Europos šalimis. Nuo 2019 metų Lietuvos gydymo įstaigos turi pateikti informaciją ir apie naujai nustatytus lėtinio hepatito C atvejus, tačiau tokių atvejų registruojama labai mažai.

Taigi, hepatitas C yra viena labiausiai paplitusių infekcinių ligų pasaulyje, kurios dažnis tarp valstybių skiriasi. Lietuvoje trūksta patikimų duomenų apie epidemiologinę HCV situaciją. Epidemiologiniai HCV paplitimo duomenys būtini siekiant parengti nacionalinę HCV infekcijos likvidavimo strategiją, sumažinti sergamumą, pagerinti diagnostiką ir padidinti HCV infekuotų žmonių gydymo apimtį.

1.3. Hepatito C viruso užsikrėtimo kelių pokyčiai

Dažniausiai hepatito C virusu užsikrečiama per užkrėstą kraują ar jo produktus, rečiau per nesaugius lytinius santykius, taip pat užsikrėtusi nėščia moteris gali perduoti virusą naujagimiui gimdymo metu [30]. Apie 20 proc. atvejų nepavyksta nustatyti užsikrėtimo HCV kelių dėl keletu priežasčių. Pirma, ūminės HCV infekcijos atvejai dažniausiai būna besimptomiai, todėl

nustatyti, kada įvyko užsikrėtimas, gana sudėtinga. Antra, ilgas inkubacinis periodas apsunkina užsikrėtimo susiejimą su infekcijos šaltiniu [89].

Pastaraisiais dešimtmečiais HCV perdavimo keliai keitėsi, veikiami sveikatos priežiūros pažangos, visuomenės sveikatos iniciatyvų ir socialinių veiksnių. Nemažai žmonių užsikrėtė HCV praėjusio amžiaus aštuntajame dešimtmetyje ir devintojo dešimtmečio pradžioje, prieš tai, kai buvo pradėta kraujo patikra dėl HCV [30]. Daugumoje šalių didžioji infekcijų dalis buvo jatrogeninės kilmės, tai yra dėl užkrėsto kraujo ir jo komponentų perpylimo arba dėl nesaugių invazinių medicininių ir chirurginių procedūrų. Nors iki 1990 m. rizika užsikrėsti HCV per kraujo perpylimą buvo didelė (0,45 proc. vienam perpylimui), įvedus privalomus kraujo tyrimus ši rizika tapo mažesnė nei 1 atvejis 1 milijonui kraujo perpylimų [32]. HCV perdavimas per kitus kraujo produktus ir per organų transplantacijas sumažėjo beveik iki nulio.

Retrospektyviai išanalizavus 2004–2018 m. Lietuvos Nacionalinio kraujo centro metinių statistinių ataskaitų duomenis, nustatyta, kad didžiausias HCV infekcijos paplitimas buvo 2008–2009 m. – 777,43 atvejo 100000 donacijų. Iki 2016–2017 m. jis mažėjo ir siekė 151,98/100000 donacijų [90]. Bendra liekamoji rizika užsikrėsti HCV, duodant kraują ar jo sudedamąsias dalis, Lietuvoje mažėjo nuo 200,4/10⁶ dotacijų 2005 metais iki 1,4/10⁶ dotacijų 2018 metais, tačiau ji vis dar yra viena didžiausių Europoje [30,90].

Nors jatrogeninis HCV perdavimas labai suretėjo, vis dar pranešama apie kai kuriuos nedidelius protrūkius net ir išsivysčiusiose šalyse. Atlikus sistemingą literatūros apžvalgą apie 2006–2021 metais Europoje užfiksuotus protrūkius, nustatyti 48 užsikrėtimo HCV sveikatos priežiūros įstaigose epizodai [31]. Daugiausia atvejų užfiksuota Italijoje (12), Ispanijoje (8), Vokietijoje (5) ir Jungtinėje Karalystėje (5). Dideli (>20 užsikrėtusiųjų) protrūkiai įvyko Lenkijoje, Belgijoje, Vengrijoje ir Slovakijoje. Pagrindiniai užsikrėtimo keliai – užkrėstų kraujo produktų naudojimas, daugiadozių medikamentų buteliukų užteršimas, hemodializės aparato užteršimas ir kita [31]. Prancūzijoje nustatyti užsikrėtimo atvejai, kai vienoje klinikoje buvo taikomos nesaugios venų skleroterapijos procedūros [91]. Korėjos klinikoje su sveikatos priežiūra susijusį HCV infekcijos protrūkį sukėlė pakartotinis švirkštų ir užterštų daugiadozių buteliukų naudojimas [92]. Hospitalinis HCV perdavimas pasitaiko atliekant nesaugias virškinimo trakto endoskopines ir invazines radiologines procedūras. Tokių užsikrėtimo atvejų fiksuota Ispanijoje, Prancūzijoje, Kandoje ir kitur [93,94]. Užsikrečiama dėl standartinių saugos procedūrų pažeidimų, netinkamai atliekant instrumentų dezinfekciją ir naudojant daugiadozius medikamentų buteliukus. Užsikrėtimas HCV hemodializės skyriuose tapo retas, nors pavieniai atvejai dar pasitaiko [95,96]. Šiuolaikiniai genetiniai tyrimo metodai padeda nustatyti infekcijos šaltinį [97]. Daugiau nei 30 proc. visų užsikrėtimų HCV sveikatos priežiūros įstaigose įvyksta dėl netinkamo stan-

dartinių saugos priemonių taikymo, o tai rodo nepakankamą sveikatos priežiūros paslaugų teikėjų informuotumą ir darbo organizavimo spragas [30,31].

Sumažėjus jatrogeninės kilmės HCV infekcijų, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas tapo dominuojančiu HCV perdavimo būdu, ypač pasaulinės opioidų krizės kontekste [21]. Padidėjęs priklausomybės nuo opioidų skaičius Šiaurės Amerikoje ir Europoje lėmė HCV infekcijų atsigavimą šiose populiacijose [98]. Sisteminės analizės duomenimis, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas buvo užregistruotas 190 iš 207 šalių, kuriose 2021 metais 14,8 milijonai 15–64 metų žmonių (0,29 proc. populiacijos) vartojo švirkščiamuosius narkotikus [33]. Didžiausias švirkščiamųjų narkotikų vartojimo paplitimas nustatytas Rytų Europoje (1,08 proc.) ir JAV (1,38 proc.). Žmonių, kurie švirkščiasi narkotikus, dalijimasis švirkštais yra svarbiausia naujų užsikrėtimo HCV atvejų priežastis. PSO skaičiavimais, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas lemia 43,6 proc. (95 proc. PI 33,9–52,5) visų naujų hepatito C atvejų [21]. Remiantis šia PSO analize, dešimtyje šalių gyvena 80 proc. švirkščiamųjų narkotikų vartotojų, užsikrėtusių HCV. Šalys, mažėjančia tvarka pagal absoliutų užsikrėtusiųjų švirkščiamuosius narkotikus vartojančių žmonių skaičių, yra šios: Jungtinės Amerikos Valstijos, Kinija, Rusijos Federacija, Indija, Ukraina, Italija, Vietnamas, Kazachstanas, Japonija ir Pakistanas [21]. Minėtos sisteminės analizės duomenimis, 38,8 proc. (95 proc. PI 31,4–46,9) žmonių, kurie švirkščiasi narkotikus visame pasaulyje, yra užsikrėtę HCV, o tai prilygsta 5,8 mln. žmonių. Regionai, kuriuose didžiausias HCV infekcijos paplitimas yra Rytų Europa, Lotynų Amerika, Karibai ir Šiaurės Amerika [33]. Narkotikų vartojimas labiausiai paplitęs tarp jauno amžiaus žmonių (trečiame dešimtmetyje), todėl jiems prognozuojama ypač didelė ligų našta [84]. Svarbūs rizikos veiksniai, susiję su padidėjusia rizika užsikrėsti HCV švirkščiamuosius narkotikus vartojantiems žmonėms, yra nedarbas, nuolatinio gyvenamojo būsto neturėjimas, patekimas į įkalinimo įstaigas, nesaugus lytinis gyvenimas, kartu vartojami kiti narkotikai (kokainas), ilgesnė švirkščiamųjų narkotikų vartojimo istorija, užsikrėtimas kitomis per kraują plintančiomis infekcijomis (ŽIV) ir kiti [33,99]. HCV infekcijos kombinacija su ŽIV nustatoma didelei daliai švirkščiamuosius narkotikus vartojančių žmonių [100,101]. Metaanalizės duomenimis, net 78 proc. kalinių, užsikrėtusių ŽIV, buvo nustatyta ir HCV infekcija [102]. Kombinuota HCV ir ŽIV infekcija pakeičia hepatito C eigą. Atlikus 17 tyrimų metaanalizę, nustatyta, kad cirozės paplitimas po 20 ir 30 metų nuo užsikrėtimo HCV buvo 21 proc. ir 49 proc., atitinkamai, o cirozės dažnis buvo daugiau nei du kartus didesnis nei infekuotiems tik HCV [103]. Švirkščiamųjų narkotikų vartotojų mirtingumas yra labai didelis [104,105]. Nors mirtys dažniausiai būna susijusios su narkotikų perdozavimu, savižudybėmis, nelaimingais atsitikimais, tačiau nemažą jų

dalį lemia ir kepenų patologija, kurios priežastis – užsikrėtimas HCV virusu [106].

Daugiau nei pusė švirkščiamuosius narkotikus vartojančių žmonių yra buvę įkalinimo įstaigose [33]. Dėl šios priežasties HCV infekcijos paplitimas tarp kalinių yra didesnis, palyginti su bendra populiacija [107]. Kaliniams būdingas su padidėjusia HCV rizika susijęs elgesys, pvz., nesterilios tatuiruotės, rizikingi lytiniai santykiai ir dalijimasis reikmenimis. Sisteminės 92 straipsnių apžvalgos duomenimis, HCV antikūnų paplitimas tarp kalinių svyravo nuo 0,3 proc. iki 74,4 proc. [108]. Aktyvi HCV infekcija (teigiamas HCV RNR testas) nustatyta 56,3 proc. tiriamųjų. Dažniausiai nustatyti genotipai buvo 1a ir 3. Kombinuota HCV/ŽIV infekcija buvo dažniausia tarp Italijos, Estijos, Pakistano ir Ispanijos kalinių [108]. Net 93 tyrimų, kurių bendras imties dydis buvo 145823 tiriamieji, atstovaujantys visus žemynus, metaanalizė nustatė, kad HCV infekcijos paplitimas tarp kalinių visame pasaulyje buvo 17,7 proc. (95 proc. PI 15-20,7) [109]. Didžiausias HCV paplitimas buvo tarp įkalintųjų Australijos ir Okeanijos kalėjimuose – 28,4 proc. ir Europos kalėjimuose – 25,1 proc. Kalėjimai galėtų būti pagrindinė vieta suteikti konsultavimo, tyrimų ir gydymo paslaugas sunkiai pasiekiamų gyventojų, pvz., vartojančių švirkščiamuosius narkotikus, grupėms prieš jiems grįžtant į bendruomenę, kur daugelis jų vėl taps sunkiai pasiekiami gydymui [110]. Taip kalėjimai galėtų prisidėti prie HCV infekcijos plitimo visuomenėje mažinimo. Europos politikos gairėse kaliniai apibūdinami kaip populiacija, kuriai gali būti taikoma supaprastinta, racionali priežiūra, siekiant pagerinti gydymo prieinamumą [111]. Deja, tik nedidelė dalis kalėjų skirtingose šalyse imasi tokios iniciatyvos [112,113]. Nurodomos tiek individo, tiek ir institucinės kliūtys: kalinių baimės ir žinių apie HCV stoka, motyvacijos ir informuotumo apie tyrimo procedūrą stoka, susirūpinimas dėl konfidencialumo, stigmos baimė, netinkamas konsultavimas prieš ir po testo, personalo iniciatyvaus požiūrio stoka ir priežiūros po paleidimo iš kalėjimo tęstinumo nebuvimas [114].

Tatuiruotės yra susijusios su padidėjusia HCV infekcijos rizika [115,116]. Atlikta 86 tyrimų metaanalizė nustatė, kad tatuiruotes turėjusių tiriamųjų šansai užsikrėsti HCV buvo 2,86 karto didesni, palyginti su neturinčiais tatuiruočių žmonėmis [115].

Nors lytiniu keliu HCV perduodamas retai, toks užsikrėtimo kelias galimas asmenims, turintiems kelis seksualinius partnerius, užsikrėtusiems lytiniu keliu plintančiomis infekcijomis arba vyrams, turintiems lytinių santykių su vyrais, ypač jei jie užsikrėtę ŽIV infekcija [117]. Įrodyta, kad rizika užsikrėsti HCV lytiniu keliu heteroseksualioms poroms, palaikančioms pastovius lytinius santykius, yra labai maža. Remiantis 8377 individo stebėjimo metais, nustatyta, kad HCV perdavimo lytiniu keliu dažnis buvo 0,07 proc. per metus arba maždaug vienas iš 190000 seksualinių kontaktų [118]. Užsikrėtimo rizi-

ka didėja asmenims, turintiems kelis seksualinius partnerius (šansų santykis 2,2–2,9), moterims, užsikrėtusioms ŽIV ar kitomis lytiškai plintančiomis infekcijomis (šansų santykis 3,3–3,9), ir ypač ŽIV užsikrėtusiems vyrams, kurie turi lytinių santykių su vyrais (šansų santykis 4,1–5,7) [117]. Užsikrėtimo rizikos veiksniai yra nepastovus prezervatyvų naudojimas, nesaugūs analiniai santykiai su keliais partneriais, kitos infekcijos. Be to, vyrams, santykiaujančiams su vyrais, galimas pakartotinis užsikrėtimas po išgijimo.

Migracija iš šalių, kurioms tradiciškai būdingas didelis HCV paplitimas, prisideda prie infekcijos plitimo išsivysčiusiose šalyse. Europos Sąjungos valstybėse 11,4 proc. suaugusių gyventojų yra gimę užsienyje [119]. Imigrantai ir pabėgėliai dažnai atvyksta iš šalių, kuriose yra padidėjusi rizika užsikrėsti HCV. Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro duomenimis, HCV infekuotų imigrantų dalis svyruoja nuo 0,9 proc. Kroatijoje iki 2,4 proc. Latvijoje [119]. Olandijoje, kur HCV paplitimas gana mažas, pirmosios kartos imigrantai sudarė didžiausią užsikrėtusiųjų dalį – 60 proc. visų HCV infekcijos atvejų [120]. Daugiausia užsikrėtusių imigrantų buvo iš Surinamo, Vietnamo, buvusios Sovietų Sąjungos ir Indonezijos [121]. Tyrimai, atlikti Vokietijoje, Šveicarijoje, taip pat nustatė didesnę HCV infekcijos paplitimą tarp imigrantų [30].

HCV perdavimas iš motinos kūdikiui yra pagrindinė vaikų užsikrėtimo HCV priežastis išsivysčiusiose šalyse, įskaitant Europą. Tačiau vidutinė perdavimo rizika yra maža, tai yra apie 4 proc. vienam gimdymui [30]. Maždaug trečdalis viruso perdavimų įvyksta gimdoje. Perdavimą skatinantys veiksniai yra didelė viruso koncentracija motinos organizme, narkotikų vartojimas ir negydoma ŽIV infekcija.

Lietuvoje atliktos savanorių apklausos duomenimis, pagrindinis užsikrėtimo HCV kelias buvo intraveninių narkotikų vartojimas [28]. Būtina atkreipti dėmesį, kad didžioji respondentų dalis buvo 20–24 metų amžiaus. Kiti respondentų nurodyti galimi užsikrėtimo keliai buvo kraujo perpylimai, tatuiruotės, atviros žaizdos, daugkartinė ir ilgalaikė hospitalizacija, dantų šalinimas, gimdymas ir HCV užsikrėtę šeimos nariai [28]. Kitame tyrime apklausiant 1158 sergančius lėtiniu hepatitu C pacientus, 50,9 proc. nurodė daugiau nei vieną galimą užsikrėtimo kelią, 41,2 proc. – vieną kelią, o 7,9 proc. – nežinojo, kur galėjo užsikrėsti [81]. Dažniausiai paminėti hepatito C perdavimo būdai buvo intraveninis narkotikų vartojimas ir tatuiruotės jaunesniems pacientams ir chirurginės operacijos arba ilgalaikės ar daugkartinės hospitalizacijos vyresnio amžiaus pacientams [81]. Tik 43,8 proc. Vilniaus ir Kauno apskričių gyventojų, susirgusių ūminiu hepatitu C (n = 203), galėjo nurodyti galimą užsikrėtimo šaltinį [29]. Dažniausiai buvo nurodomas švirksčiamųjų narkotikų vartojimas (49,4 proc.), antroje vietoje buvo invazinės procedūros (medicininės procedūros, operacijos, dantų gydymas, tatuiravimas ar auskarų

vėrimas). Samanta Grubytė savo disertaciniame darbe aprašo atvejo ir kontrolės tyrimą, kuriame buvo vertinami pacientų, sirgusių lėtiniu hepatitu C ir ambulatoriškai konsultuotų Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centre, galimi užsikrėtimo HCV keliai [88]. Buvimas kraujo ar jo sudedamųjų dalių donoru iki 1992 m., įkalinimas, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas, lytinio gyvenimo pobūdis, persirgta HBV infekcija, žemesnis išsilavinimas, mažos namų ūkio pajamos ir nedarbas buvo pagrindiniai HCV infekcijos rizikos veiksniai.

Apibendrinant, užsikrėtimo HCV keliai keičiasi, mažėjant rizikai užsikrėsti per medicines procedūras ir didėjant rizikos grupių (vartojančiųjų švirkščiamuosius narkotikus, kalinių) užsikrėtimo galimybei. Norint užkirsti kelią HCV infekcijos plitimui, reikia nuolat vertinti pagrindinius HCV perdavimo kelius, nustatyti svarbiausius HCV infekcijos rizikos veiksnius ir rizikos grupes, kad būtų galima parengti optimalias skrinimo strategijas ir laiku suteikti tinkamą gydymą kuo ankstyvesnėje ligos stadijoje.

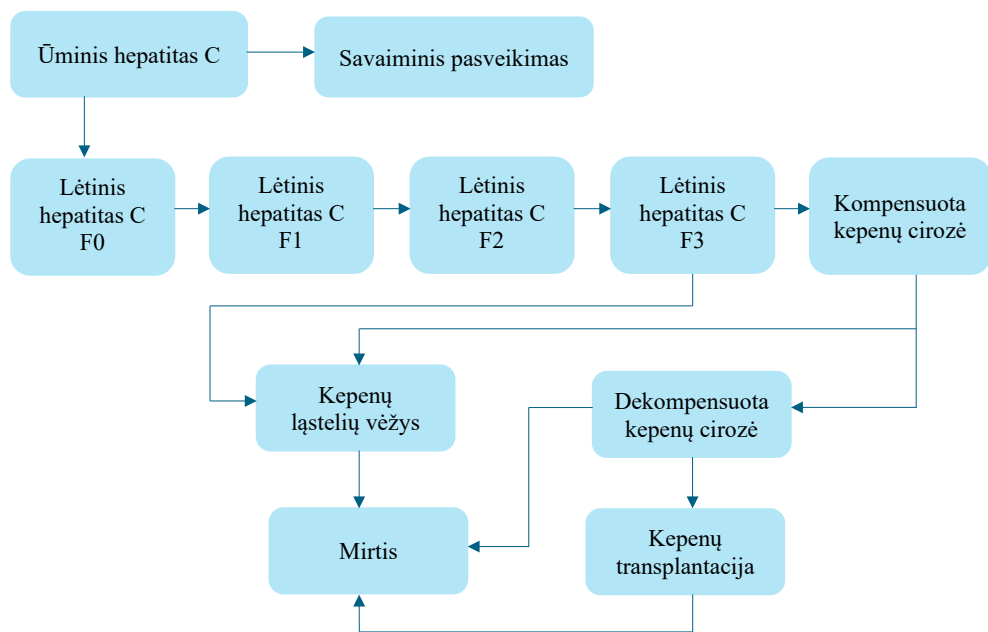
1.4. Hepatito C virusinės infekcijos pasekmės

Hepatito C virusas yra pripažintas svarbia lėtinių kepenų ligų priežastimi [122,123]. Šiai infekcijai būdinga ūminė ir lėtinė eiga [124]. Ūminė HCV infekcija paprastai pasireiškia kepenų uždegimu, kuriam būdingas alanino aminotferazės koncentracijos padidėjimas kraujo serume. Galimi tokie simptomai: karščiavimas, nuovargis, apetito praradimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, tamsus šlapimas ir odos arba akių pageltimas [125]. Ūminė HCV infekcija daugeliui pacientų (apie 60–70 proc.) yra besimptomė. Manoma, kad tik apie 10–20 proc. pacientų išsivysto gelta [126]. Pacientams, kuriems atsiranda simptomai, inkubacinis laikotarpis nuo užsikrėtimo iki simptomų atsiradimo gali svyruoti nuo 2 iki 12 savaičių [125]. Maždaug 30 proc. (15–45 proc.) užsikrėtusių asmenų virusas pasišalina savaime per 6 mėnesius nuo užsikrėtimo be jokio gydymo [127]. Likusiems 70 proc. (55–85 proc.) žmonių HCV infekcija tampa lėtine. Hepatito C infekcija laikoma lėtine, kai ji trunka ilgiau nei šešis mėnesius [126]. Lėtinės kepenų ligos eiga dažniausiai yra klastinga, daugeliui pacientų per pirmuosius du ar daugiau dešimtmečių po užsikrėtimo progresuoja lėtai, be jokių simptomų [35].

Viruso išlikimas organizme ilgą laiką yra pagrindinė lėtinio hepatito išsivystymo sąlyga. HCV, kaip ir kiti RNR virusai, egzistuoja kaip glaudžiai susijusių, bet imunologiškai skirtingų variantų, vadinamų kvazirūšimis, šeima [128]. Daugiau nei 20 HCV padermių buvo klonuota iš vieno paciento tuo pačiu metu. Taigi, net jei šeiminiškai sukuria neutralizuojantį imuninį atsaką į vyraujančią HCV padermę, bet kuris kitas organizme esantis retesnis variantas gali išvengti imuninės sistemos atakos ir replikuotis, kad taptų nauja

vyraujančia paderme [128]. Be to, HCV gali sumažinti antivirusinių citokininų veiksmingumą, padidinti užkrėstų ląstelių atsparumą citotoksininiams T limfocitams arba sukelti imunologinę toleranciją [129]. Šeimininko atsaką lemiantys veiksniai gali būti lytis, amžius, alkoholio vartojimas ir kombinuota infekcija su hepatito B virusu ar ŽIV. Virusų ir šeimininko sąveikos rezultatas yra toks, kad nepaisant antikūnų prieš viruso baltymus atsiradimo, dauguma pacientų negali išnaikinti viruso, todėl išlieka lėtinė infekcija, paprastai pasireišianti lėtinės kepenų ligos požymiais. Be to, imuninis atsakas yra toks specifinis padermei, kad net pacientai, pasveikę nuo HCV, gali pakartotinai užsikrėsti kitu HCV variantu [130].

Lėtinis hepatitas C gali progresuoti į fibrozę, cirozę ir kepenų ląstelių vėžį (2.3.1 pav.) [124].



2.3.1 pav. Lėtinio hepatito C progresavimas (sudaryta remiantis šaltiniu [124])

Alter su bendraautoriais, išanalizavę retrospektyvinių, perspektyvinių ir kohortinių HCV infekuotų žmonių tyrimų rezultatus, pateikė tokią galimos ūminio hepatito C eigos schemą: iš 100 HCV užsikrėtusių žmonių 20 (20 proc.) pagyja savaime, o 80 (80 proc.) išsivysto lėtinė infekcija; iš 80 lėtinę infekciją turinčių pacientų 24 (30 proc.) susergera progresuojančia sunkia kepenų liga, kuri baigiasi ciroze ir (arba) kepenų ląstelių vėžiu, o kitiems 24 pacientams (30 proc.) kepenų liga išlieka stabili, neprogresuojanti į cirozę ir

jos sunkias pasekmes, nesvarbu, ar būtų skiriamas gydymas, ar ne; likusiems 32 pacientams (40 proc.) infekcija vystosi lėtai, ir jos baigtį yra sunku numatyti [35].

Dauguma pacientų, sergančių kompensuota ciroze, išlieka besimptomiai, tačiau kitiems pasireiškia nuovargis, silpnumas, apetito praradimas, diskomfortas dešinėje viršutinėje pilvo dalyje ir nepaaiškinamas svorio kritimas [131]. Prasidėjus kepenų cirozės dekomensacijai, pacientams atsiranda sutrikusios kepenų funkcijos simptomai, tokie kaip gelta, portalinė hipertenzija (įskaitant ascitą ir periferinę edemą) ir hepatinė encefalopatija [131]. Kiekvienais metais maždaug 6 proc. pacientų, sergančių kepenų ciroze, išsivysto dekomensuota kepenų liga [124].

Pasaulinės ligų naštos (GBD) tyrimo duomenimis, 2017 metais nuo kepenų cirozės mirė daugiau nei 1,32 milijonai pasaulio gyventojų (440 000 moterų (33,3 proc.) ir 883 000 (66,7 proc.) vyrų), palyginti su 899 000 mirčių 1990 metais [132]. Mirtys nuo cirozės 2017 metais sudarė 2,4 proc. visų pasaulio gyventojų mirčių, palyginti su 1,9 proc. 1990 metais. Pasaulyje 2017 metais 25,5 proc. vyrų mirčių nuo kepenų cirozės sukėlė hepatitas C. Moterų mirčių nuo cirozės, kurią sukėlė hepatitas C, dalis (26,7 proc.) buvo panaši kaip ir vyrų [132]. Panašūs duomenys gauti, atlikus sisteminę analizę, įtraukusią straipsnius apie kepenų cirozę 86 pasaulio valstybėse, kur 21 proc. kepenų ciroze sirgusių žmonių buvo užsikrėtę HCV [122].

Kita lėtinės HCV infekcijos komplikacija yra kepenų ląstelių vėžys, kuris per metus išsivysto 1–4 proc. kepenų ciroze sergančių pacientų [124]. Kepenų vėžys yra šeštas pagal dažnumą vėžys pasaulyje (penktas tarp vyrų ir devintas tarp moterų) [133]. 2022 metais nustatyta daugiau nei 866000 naujų kepenų vėžio atvejų. Didžiausias sergamumas buvo Mongolijoje ir Egipte. 2022 metais nuo kepenų vėžio mirė 758725 pasaulio gyventojai [133]. Apie 20 proc. kepenų ląstelių vėžio atvejų siejama su HCV [134]. Sakartvele atlikto tyrimo duomenimis, HCV infekuotų individų šansai susirgti kepenų ląstelių vėžiu buvo 16,8 karto didesni, palyginti su neinfekuotais žmonėmis [134].

Pastaruosius 20 metų su HCV susijusios kepenų ligos buvo dažniausia kepenų transplantacijos indikacija Vakarų Europoje [24,135]. Pradėjus vartoti tiesioginio veikimo antivirusinius vaistus, hepatito C, kaip kepenų transplantacijos priežasties, dalis sumažėjo [136].

Apibendrinant, lėtinės HCV infekcijos sukelta kepenų cirozė ir kepenų ląstelių vėžys išlieka didele visuomenės sveikatos problema visame pasaulyje. Ligos progresavimo greitis atskiriems individams labai skiriasi, o šių skirtumų priežastis nėra aiški. Ankstyva ligos diagnozė ir savalaikis gydymas būtinas, siekiant sumažinti HCV sukeltą žalą pasaulio gyventojams.

1.5. Hepatito C diagnostika ir gydymas

Pirmą kartą JAV Maisto ir vaistų administracija licencijavo hepatito C viruso antikūnų (anti-HCV) nustatymo testus 1990 metais [137]. Nuo to laiko įvairios anti-HCV testų versijos yra plačiai naudojamos klinikinėje praktikoje pacientų, turinčių kepenų ligos simptomų, diagnozės nustatymui ir besimptomųjų individų patikrai, siekiant nustatyti HCV užsikrėtusius asmenis, kad jiems būtų laiku suteiktas gydymas. Atsitiktinėms patikroms reikalingi greitai, lengvai prieinami, jautrūs ir specifiniai HCV diagnostiniai testai. HCV infekcija diagnozuojama naudojant anti-HCV testus ir atliekant HCV RNR tyrimus, kurie reikalingi patvirtinti aktyvią ligą [138].

Antikūnams prieš HCV nustatyti gali būti naudojami greitieji diagnostikos testai, kurie geba aptikti antikūnus kraujo serume ir plazmoje, taip pat ir piršto kapiliariniame kraujyje. Greituosius testus paprasta atlikti kambario temperatūroje be specialių prietaisų ar ilgo personalo mokymo [139]. Teigiamas testo rezultatas rodo, kad tiriamasis turėjo kontaktą su HCV. Liga gali būti aktyvi tyrimo metu arba tiriamasis praeityje sirgo HCV infekcija, bet pasveiko savaime arba buvo išgydytas [140]. Antikūnų tyrimai negali atsakyti, ar infekcija šiuo metu yra aktyvi. Tam būtina atlikti HCV nukleino rūgšties (RNR) tyrimą [140]. Teigiamas HCV RNR tyrimo rezultatas rodo, kad tiriamasis yra užsikrėtęs aktyvia HCV infekcija. Gali būti atliekamas ir kiekybinis HCV RNR testas viruso kiekiui nustatyti [137]. Kepenų funkcijai nustatyti atliekami kepenų fermentų tyrimai ir vertinamas kepenų fibrozės laipsnis, atliekant ultragarsinį tyrimą arba kepenų biopsiją.

Siekiant padidinti atrankinių patikrų apimtį, kuriami labiau prieinami testai, kurie nereikalauja sudėtingos laboratorinės įrangos, gali būti atliekami ne sveikatos priežiūros įstaigoje, jiems atlikti nereikia labai kvalifikuoto personalo. Tokie tyrimai gali būti atliekami įkalinimo įstaigose, narkotikus vartojančių žmonių priežiūros institucijose [141]. Išlieka reikalavimas, kad testai privalo būti pakankamai jautrūs ir specifiniai [140].

Klinikinė pacientų, sergančių su HCV susijusia kepenų liga, priežiūra per pastaruosius du dešimtmečius gerokai pažengė į priekį dėl geresnio ligos patofiziologijos supratimo ir dėl diagnostinių procedūrų bei gydymo ir prevencijos nuolatinio tobulinimo [139,142]. Pagrindinis HCV terapijos tikslas – pasiekti stabilų virusologinį atsaką (angl. *sustained virologic response; SVR*), kuris apibūdinamas kaip HCV RNR neaptikimas, praėjus 12 savaitėms arba 24 savaitėms po gydymo pabaigos [139,143,144]. Vėlyvas atkrytis pasireiškia mažiau nei 0,2 proc. atvejų po 6 stebėjimo mėnesių [142]. Stabilus virusologinis atsakas siejamas su kepenų fermentų normalizavimusi, kepenų fibrozės regresija bei kepenų funkcijos pagerėjimu [145,146]. Žmonėms, kuriems nustatyta nedidelio laipsnio kepenų fibrozė, hepatitas C neprogresuoja

iki cirozės, kepenų nepakankamumo ar kepenų ląstelių vėžio, o žmonėms, sergantiems kepenų ciroze, gydymas reikšmingai sumažina komplikacijų riziką [147,148].

Iki 2014 m. HCV gydymo alfa interferonu veiksmingumas buvo neoptimalus, nes tik maždaug pusei pacientų pavykdavo pasiekti stabilų virusologinį atsaką. Šis rodiklis buvo dar mažesnis pacientams, sirgusiems pažengusiomis kepenų ligomis. Kai kurie iš jų negalėjo užbaigti gydymo dėl nepageidaujamo pašalinio vaistų poveikio [149]. Dabartiniai gydymo algoritmai naudojant antivirusinius tiesioginio veikimo vaistus yra trumpi (12 savaitių ar mažiau), turi nedaug šalutinių poveikių ir yra veiksmingi užkertant kelią pažengusioms kepenų ligoms, vėžiui ir su tuo susijusiai mirčiai [147,148].

Nors pasiekta didelė pažanga gydant hepatitą C, daugelis žmonių vis dar neturi galimybės gydytis. Priegos stoka kyla dėl įvairių kliūčių, tokių kaip didelė gydymo kaina, riboti sveikatos priežiūros išteklių ir informuotumo trūkumas [150]. Apžvalgoje, apimančioje tiesiogiai veikiančių antivirusinių vaistų registraciją, kompensavimą ir gydymo apribojimus pasaulio valstybėse, teigiama, kad 2023 metais 145 (91 proc.) šalys buvo užregistravę bent vieną tiesiogiai veikiančią antivirusinį preparatą ar jų kombinaciją [151]. Net 109 (68 proc.) šalys kompensavo bent vieną preparatą ar jų kombinaciją. Iš visų šalių, kuriose gydymas kompensuojamas, 66 reikėjo specialisto recepto, aštuoniose buvo taikomi apribojimai pakartotiniam gydymui, septyniose buvo taikomi apribojimai narkotinių medžiagų vartotojams, penkiose – apribojimai vartojantiems alkoholi, o trys, tarp jų ir Lietuva, turėjo apribojimus dėl kepenų fibrozės stadijos [151]. Lietuvoje apribojimai panaikinti 2024 metais. Nors nauji antivirusiniai vaistai yra brangūs, ilgalaikėje perspektyvoje jų vartojimas bus ekonomiškai efektyvus, nes sumažins dekompensuotos cirozės ir kepenų ląstelių vėžio gydymo išlaidas bei kepenų transplantacijų skaičių [152,153]. Taigi, tinkamai organizuota patikra dėl HCV ir savalaikis lėtinio hepatito C gydymas yra perspektyviausios priemonės, kovojant su šia infekcija.

1.6. Hepatito C viruso eliminavimo programos ir jų ekonominis vertinimas

Atsiradus patikimiems diagnostikos testams ir efektyviems vaistams, PSO išskėlė uždavinį iki 2030 metų eliminuoti HCV, kaip grėsmę visuomenės sveikatai. 2016 metais 69-oji Pasaulio sveikatos asamblėja patvirtino šį ambicingą PSO tikslą, kuriuo siekiama 80 proc. sumažinti naujų lėtinių hepatito C atvejų skaičių, 65 proc. sumažinti mirtingumą, susijusį su HCV infekcija, iki 90 proc. padidinti diagnozuotų ir iki 80 proc. gydomų HCV užsikrėtusių žmonių skaičių, palyginti su 2015 metų atitinkamais rodikliais [36]. Pasiekus

ši tikslą, būtų išsaugota 2,85 milijono gyvybių, išvengta 9,5 milijono naujų infekcijų ir 2,1 milijono vėžio atvejų [21]. Žvelgiant į 2050 metus, tai padėtų išsaugoti beveik 23 milijonus gyvybių, išvengti beveik 53 milijonų naujų virusinio hepatito infekcijų ir 15 milijonų vėžio atvejų [21]. Strategijoje numatyta, kaip sumažinti naujų HCV infekcijų skaičių, padidinti diagnostikos ir gydymo prieinamumą bei pagerinti priežiūrą ir stebėjimą. Joje skiriamas didelis dėmesys lygių galimybių skatinimui, bendruomenių įtraukimui ir HCV eliminavimo paslaugų integravimui į esamas sveikatos priežiūros sistemas [150]. PSO iškelti tikslai yra pasiekiami, nes laiku pradėjus taikyti tiesioginio veikimo antivirusinį gydymą pasveiksta daugumą HCV infekuotų pacientų [154]. PSO ragina visapusiškai reaguoti į HCV sukeltą grėsmę visuomenės sveikatai, įgyvendinant penkias veiksmingas intervencijas, apimančias prevenciją, diagnostiką, ryšį su esama sveikatos priežiūra, gydymą ir stebėjimą [155].

Ankstesni tyrimai nustatė, kad HCV infekcija gali būti pašalinta per ateinančius 15–20 metų, taikant tikslines strategijas, skirtas esamoms infekcijoms nustatyti ir išgydyti, taip pat užkirsti kelią naujų infekcijų atsiradimui [156,157]. HCV eliminuoti būtų įmanoma, nes virusas plinta tik tarp žmonių, negali daugintis aplinkoje, gali būti identifikuojamas naudojant paprastus ir tikslus diagnostikos metodus, o veiksmingais vaistais galima išgydyti tiek ūmias, tiek ir lėtines infekcijas, taip nutraukiant viruso perdavimą [158]. Tačiau kiti autoriai teigia, kad daugumai šalių bus sudėtinga pasiekti šį tikslą dėl to, kad nėra įdiegtų profilaktikos programų, skirtų HCV užsikrėtusiems asmenims diagnozuoti bendroje populiacijoje bei vis dar ribotų galimybių visiems užsikrėtusiems užtikrinti veiksmingo gydymo prieinamumą [149,159]. Akivaizdu, kad be visus šalies gyventojus apimančios patikros programos, HCV išnaikinti ar net reikšmingai sumažinti infekcijos paplitimo nepavyks [149]. Nuo 2015 iki 2022 metų tik 36 proc. žmonių, sergančių hepatitu C, buvo nustatyta diagnozė, o 20 proc. gavo veiksmingą gydymą [21]. 2022 metų pabaigoje 12,5 milijono žmonių buvo gydomi nuo hepatito C, tačiau šie skaičiai yra gerokai mažesni už pasaulinius tikslus, kuriais siekiama eliminuoti virusinį hepatitą iki 2030 metų [21]. Pagrindinė kliūtis tam yra nepakankamas užsikrėtusiųjų HCV diagnozavimas [142,160,161].

Nacionalinės veiksmingos patikros strategijos, skirtos efektyviai nustatyti užsikrėtusius asmenis, yra labai svarbios siekiant PSO tikslų. Norint pasiekti HCV makroeliminavimą, būtina patikrinti visą šalies ar jos dalies, kurioje yra didelis HCV infekcijos paplitimas, populiaciją [162]. Iki šiol tik kelios šalys pasirinko masinio skriningo strategiją. Egipte daugiau nei 50 milijonų žmonių buvo patikrinta dėl HCV ir keli milijonai išgydyti [163]. JAV 2023 m. buvo patvirtintas nacionalinės eliminacijos programos biudžetas penkeriems metams [164]. Mažesnės šalys, tokios kaip Gruzija ir Islandija, taip pat

pradėjo nacionalines skrinimo programas. Nuo 2015 iki 2022 metų Gruzijoje išgydyta daugiau nei 77 tūkstančiai žmonių [165]. Net 60 proc. sumažėjo naujų HCV infekcijos atvejų. Išvengta 842 mirčių [165]. Islandijoje 2016–2019 metais nustatyta 865 HCV infekcijos atvejai arba daugiau nei 90 proc. visų infekuotų asmenų [166]. Nukreipti gydymui 824 infekuoti asmenys arba 95,3 proc. užsikrėtusiųjų. Pradėjo gydymą 795 individai arba 96,5 proc., pagijo – 717 arba 90,2 proc. [166]. Buvo taikomas daugiadisciplininės komandos metodas, integruojant priklausomybių gydymo paslaugas ir teikiant pirmenybę švirksčiamuosius narkotikus vartojantiems žmonėms. Tai sudarė galimybes Islandijai būti tarp pirmaujančių šalių, siekiančių PSO tikslo panaikinti HCV, kaip grėsmę visuomenės sveikatai, iki 2030 metų.

Makroeliminavimo strategijos yra nukreiptos į visą populiaciją arba didelę šalies gyventojų dalį. Esminis šių strategijų tikslas yra nustatyti ir išgydyti besimptomius užsikrėtusius asmenis, išvengti komplikacijų išsivystymo ir tolesnio infekcijos perdavimo, taip sutaupant sveikatos priežiūros išlaidas [155]. Visuotinė gyventojų patikra rekomenduojama populiacijoms, kuriose yra didelis HCV infekcijos paplitimas. Jis apibūdinamas kaip hepatito C dažnis ≥ 2 proc. arba HCV antikūnų serologinis paplitimas bendrojoje populiacijoje ≥ 5 proc. [162]. Europoje, kur HCV paplitimas yra mažesnis nei 2 proc., PSO nerekomenduoja masinės patikros programų [162].

Mikroeliminavimo strategija taikoma konkrečiose subpopuliacijose. Jas sudaro migrantai iš didelio paplitimo šalių, švirksčiamuosius narkotikus vartojantys individai, kaliniai, vyrai, turintys lytinių santykių su vyrais, pacientai, užsikrėtę ŽIV, psichiatriniai pacientai, taip pat sergantieji pažengusia kepenų liga, hemofilija ir pacientai, kuriems taikoma hemodializė [167–169]. Dauguma tų žmonių yra sunkiai pasiekiami. Turi būti sukurtos naujos priemonės mikroeliminavimui įgyvendinti, visų pirma greiti serologiniai ir virusologiniai diagnostiniai testai, sveikatos priežiūros paslaugų perorientavimas, siekiant pagerinti prieigą prie jų, galimybė gauti savalaikį gydymą tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais ir ilgalaikis stebėjimas [170]. Mikroeliminavimo strategiją taiko dauguma Europos šalių: Norvegija, Suomija, Danija, Prancūzija, Jungtinė Karalystė, Ispanija, Italija, Nyderlandai, Belgija ir kitos [171].

HCV eliminavimas reikalauja didelių ekonominių investicijų ir sveikatos priežiūros išteklių [155]. Optimizuojant išteklių paskirstymą, labai svarbu įvertinti HCV eliminavimo strategijų ekonominę efektyvumą. Kaštų efektyvumo analizė lygina skirtingų intervencijų išlaidas ir rezultatus [172]. Taikomi įvairūs matematiniai modeliai (dažniausiai Markovo modelis), kurie imituoja HCV infekcijos raidą populiacijose, įtraukdami tokius veiksnius, kaip ligos plitimas, natūralus ligos progresavimas ir gydymo poveikis [77]. Šie modeliai padeda įvertinti ilgalaikius įvairių strategijų rezultatus, įskaitant

išvengtų HCV infekcijų skaičių, sergamumo ir mirtingumo nuo kepenų patologijos sumažėjimą, neįgalumo koreguotų gyvenimo metų (DALY) ir gyvenimo kokybės koreguotų gyvenimo metų (QALY) padidėjimą, kuris paprastai išreiškiamas kaštais už įgytus neįgalumo ar kokybės koreguotus gyvenimo metus. Lyginamas įvairių strategijų ekonominis efektyvumas: visuotinės patikros ir tikslinės (pavyzdžiui, didelės rizikos grupės) patikros, visuotinio infekuotųjų gydymo ir gydymo su tam tikrais ribojimais (pavyzdžiui, kepenų fibrozės laipsnio ar amžiaus), informavimo ir žalos mažinimo programų, ypač žmonėms, kurie vartoja švirkščiamuosius narkotikus, taikymo ir kitų. Įvertinus Egipto nacionalinės HCV eliminavimo strategijos, kuri rėmėsi visuotiniu skринingu ir visų infekuotųjų gydymu, ekonominį efektyvumą, nustatyta, kad ji yra efektyvi, nes leis sutaupyti apie 35 mln. JAV dolerių tiesioginių išlaidų ir 4705 mln. JAV dolerių netiesioginių išlaidų iki 2030 metų bei 86 proc. sumažės infekuotų HCV atvejų skaičius [173]. Graikijos HCV eliminavimo strategijos ekonominis vertinimas atskleidė, kad neįgyvendinus didelės apimties patikros programų ir nepadidinus gydomų infekuotų pacientų skaičiaus, nepavyks iki 2030 metų pasiekti PSO iškeltų tikslų [174]. Nors HCV pašalinimas yra brangi investicija, tačiau tai taip pat ir taupanti intervencija, nes siūloma strategija sumažintų sergamumą ir mirtingumą nuo ligų bei atkurtų HCV užsikrėtusių gyventojų produktyvumą. Vokietijoje atliktas įvairių patikros strategijų, skirtų skirtingoms rizikos grupėms ir visiems gyventojams, ekonominis vertinimas nustatė, kad ekonomiškai efektyviausia būtų visos vartojančiųjų švirkščiamuosius narkotikus subpopuliacijos patikra [41]. Be to, reikėtų plėsti bendros populiacijos ir vyrų, turinčių lytinius santykius su vyrais, patikrą. Atlikus Šveicarijos HCV eliminavimo strategijos ekonominio efektyvumo vertinimą, nustatyta, kad pašalinus gydymo tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais ribojimus, susijusius su kepenų fibrozės laipsniu, iš pradžių išlaidos išaugtų, tačiau 2031 metais jos būtų daugiau nei 2 kartus mažesnės negu nepanaikinus ribojimų [175]. Italijoje atlikto HCV skринingo strategijų duomenimis, laipsniška gimimo kohortos patikros strategija (pirmos pakopos atranka: 1968–1987 m. gimimo kohorta, vėliau išplėtus iki 1948–1967 m. kohortos) buvo ekonomiškai efektyviausia [176]. Autoriai siūlo tokią strategiją šalims, turinčioms ribotas finansines galimybes. Moldovai siūlomas realus scenarijus, pagal kurį būtų atlikta 20 proc. gyventojų metinė patikra ir 80 proc. infekuotų žmonių būtų gydomi [177]. Iki 2030 metų reikėtų patikrinti 2,75 milijonų gyventojų, o 65000 gydyti. Palyginti su 2015 metais, ši programa sumažintų sergamumą HCV 98 proc., o su HCV susijusias mirtis – 72 proc. 2022–2030 m. ši strategija kainuotų 17,5 mln. JAV dolerių, kurie būtų išleisti gyventojų patikrai dėl užsikrėtimo HCV ir užsikrėtusiųjų gydymui. Tačiau iki 2050 metų sveikatos priežiūros sistema sutaupytų daugiau nei 85 milijonus dolerių [177]. Remiantis įvairiose šalyse

atliktų ekonominių tyrimų rezultatais, apskaičiuota, kad už kiekvieną dolerį, investuotą, siekiant išvengti mirčių nuo kepenų ląstelių vėžio bei ateityje išaugusių vėžio gydymo ir priežiūros išlaidų, būtų galima gauti apie 2–3 JAV dolerių grąžą [21].

Taigi, HCV eliminavimo strategijų ekonominis vertinimas padeda nustatyti, kurių strategijų kaštų efektyvumas yra didžiausias [178]. Jis priklauso nuo HCV paplitimo šalyje, pasirinktos patikros apimties, gydymo kaštų, prevencijos programų įtraukimo ir kitų veiksnių. Todėl rekomenduojama atlikti konkrečioms šalims skirtų HCV eliminavimo strategijų ekonominio efektyvumo vertinimus, kad būtų galima parengti moksliniais įrodymais grįstą HCV eliminavimo politiką, kuri duotų maksimalią naudą visuomenės sveikatai. Tam būtina žinoti nacionalinius HCV paplitimo, naujų atvejų atsiradimo skirtingose rizikos grupėse duomenis, konkrečiai šaliai būdingus patikros ir gydymo kaštus bei kitus modeliavimui reikalingus duomenis. Šis darbas ir skiriamas epidemiologinės HCV situacijos Lietuvoje vertinimui bei galimybių pasiekti PSO iškeltus tikslus iki 2030 metų modeliavimui.

2. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

2.1. Kauno miesto 25–64 metų gyventojų infektuotumo *Helicobacter pylori* bakterija tyrimas

2.1.1. Tyrimo kontingentas

Tyrimė „Lėtinės ligos ir jų rizikos veiksniai suaugusių žmonių populiacijoje“ dalyvavo 25–64 metų Kauno miesto gyventojai, kurie buvo atsitiktinai atrinkti iš Lietuvos gyventojų registro sąrašų. Tyrimas prasidėjo 2020 metais, bet buvo nutrauktas, paskelbus karantiną dėl COVID-19 infekcijos. Jis buvo tęsiamas 2023 metais. Atrinktiems gyventojams paštu buvo siunčiami kvietimai atvykti sveikatos patikrinimui į Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Endokrinologijos kliniką. Iki 2023 metų birželio 23 dienos tyrimė dalyvavo 1074 gyventojai. *H. pylori* antikūnai buvo ištirti 1046 dalyvių kraujo serume, kas sudarė 97,4 proc. visų tyrimė dalyvavusių gyventojų. Tarp tyrimė dalyvių buvo 526 vyrai ir 520 moterų, atitinkamai 50,3 proc. ir 49,7 proc. (2.1.1.1 lentelė). Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $47,2 \pm 11,5$ metai.

2.1.1.1 lentelė. Pagrindinės tiriamųjų demografinės charakteristikos

Charakteristika	N	Proc.	Amžiaus vidurkis \pm SN (metai)
Vyrai	526	50,3	$46,3 \pm 11,6$
Moterys	520	49,7	$48,0 \pm 11,4$
Iš viso	1046	100	$47,2 \pm 11,5$

SN – standartinis nuokrypis.

2.1.2. Tyrimo metodai

Visiems tiriamiesiems buvo pildomas klausimynas, į kurį buvo įtraukti klausimai apie veiksniai, galimai susijusius su *H. pylori* infekcijos paplitimu: 1) klausta apie gyventojų socialines ir demografines charakteristikas (lytį, amžių, išsilavinimą, šeiminių padėtį, kur augo vaikystėje); 2) teirautasi, iš kur gaudavo geriamą vandenį bei ar namuose, kuriuose augo, buvo karštas vanduo; 3) rinkta informacija apie skrandžio ligas (gastritą, opaligę, skrandžio vėžį) ir dispepsinius nusiskundimus, varginusius per praėjusį mėnesį (skrandžio skausmus, rėmens graužimą, pykinimą/vėmimą, viduriavimą, vidurių užkietėjimą); 4) klausta apie praeityje atliktus *H. pylori* antikūnų tyrimus (ar buvo tirtas dėl *H. pylori* infekcijos; jei buvo nustatyta *H. pylori*, ar vartojo vaistus jos išnaikinimui). *H. pylori* antikūnų tyrimė naudoti anketos klausimai pateikti Priede 1.

Pagal išsilavinimą tiriamieji suskirstyti į 3 grupes: vidurinio ir žemesnio išsilavinimo (apjungta pradinis, nebaigtas vidurinis ir vidurinis išsilavinimas); aukštesniojo (technikumas, aukštesnioji mokykla) ir aukštojo (apjungta kolegija ir universitetas). Pagal šeiminę padėtį tiriamieji suskirstyti į gyvenančius poroje (vedę ir gyvenantys kartu nesusituokę) ir kitus (viengungiai, išsiskyrę ir našliai).

Žmogaus IgG antikūnai prieš *H. pylori* buvo nustatyti kraujo serume, naudojant diagnostinį ELISA rinkinį (SERION ELISA® Classic Helicobacter pylori IgG, Serion, Vokietija), pagal gamintojo protokolą. Reakcijos tirpalo optinis tankis buvo išmatuotas mikroplokštelių skaitytuvu Sunrise (Tecan Trading AG, Šveicarija), esant 405 nm bangos ilgiui (referencinis bangos ilgis 620 nm), naudojant programinę įrangą Magellan™ (Tecan Trading AG, Šveicarija).

Tyrimas atliktas vadovaujantis Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimu (protokolo numeris BE-2-49). Rašytinę informuoto asmens sutikimo formą pasirašė visi tyrimo dalyviai.

2.1.3. Statistinė duomenų analizė

Disertacijos duomenų statistinė analizė atlikta, naudojant statistinę programą IBM SPSS Statistics for Windows, versija 27.0 (IBM Corp.: Armonk, NY, USA, išleista 2020 m.). *H. pylori* IgG antikūnų paplitimas (procentais) buvo skaičiuotas skirtingose tiriamųjų grupėse. Skaičiuojant bendrą paplitimą, taikyta rodiklio standartizacija pagal amžių, standartu pasirinkus Kauno miesto gyventojų amžinę struktūrą. Paplitimo palyginimui tarp grupių taikytas χ^2 kriterijus ir z testas su Bonferroni korekcija. Vertinant *H. pylori* antikūnų paplitimo ryšį su įvairiais veiksniais, taikyta daugiaveiksnė logistinė regresinė analizė.

2.2. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto studentų infekuotumo *Helicobacter pylori* bakterija tyrimas

2.2.1. Tyrimo kontingentas

Tyrimas buvo atliktas 1995, 2012, 2016 ir 2020 metais. Tyrime dalyvavo LSMU Medicinos ir Slaugos fakultetų I-IV kursų studentai. Studentų grupės (grupėje vidutiniškai 10 studentų) buvo atrinktos atsitiktine tvarka iš bendro grupių sąrašo. Tyrime dalyvauti buvo pakviesti visi studijų dieną į užsiėmimus atvykę atrinktų grupių studentai. Dalyvių charakteristikos pateiktos 2.2.1.1 lentelėje.

2.2.1.1 lentelė. Tirtų studentų charakteristika

Charakteristika	Tyrimo metai			
	1995 N = 120	2012 N = 187	2016 N = 262	2020 N = 148
Merginos, N (proc.)	91 (75,8)	135 (72,2)	183 (70,1)	120 (81,1)
Vaikinai, N (proc.)	29 (24,2)	52 (27,8)	78 (29,9)	28 (18,9)
Amžius, vidurkis \pm SN (metai)	21,3 \pm 1,0	22,4 \pm 0,7	20,4 \pm 1,0	20,4 \pm 1,7

SN – standartinis nuokrypis.

2.2.2. Tyrimo metodai

Studentams, pasirašiusiems informuoto asmens sutikimo formą, buvo atliktas serologinis antikūnų prieš *H. pylori* testas. Kapiliarinis kraujas buvo imamas iš piršto. 1995 metais buvo naudojamas serologinis „Helisal One-Step (CortecsDiagnostics)“ testas, 2012, 2016 ir 2020 metais buvo naudojami „SureScreenDiagnostics Ltd. testai. „Helisal One-Step“ testo jautrumas yra 84 proc., specifiškumas – 78 proc. [179]. „SureScreenDiagnostics Ltd.“ testo jautrumas yra 87 proc., o specifiškumas – 86 proc. [180]. Testai buvo atlikti vadovaujantis gamintojų pateiktais nurodymais.

Siekiant įvertinti dispepsijos simptomų paplitimą, 2020 metais studentai pildė virškinimo trakto simptomų vertinimo skalės (GSRs) klausimyną. Anketoje išvardinti simptomai, kurių stiprumas vertinamas Likerto tipo skale (0 reiškia simptomų nebuvimą, o 6 – labai stiprius simptomus). Simptomų intensyvumo vidurkis skaičiuotas, sudedant studentų skausmo intensyvumo balus (nuo 1 – labai nežymūs simptomai iki 6 – labai stiprūs simptomai). Buvo vertinamas skausmas ar diskomfortas epigastriume, rėmuo, atpylimas rūgščiu turiniu, alkio skausmas pilvo viršutinėje dalyje, pykinimas, gurgėjimas, pilnumo jausmas epigastriume ir raugėjimas (Priedas 2).

Tyrimui atlikti gautas Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimo papildymas (protokolo numeris P2-BE-2-31/2018).

2.2.3. Statistinė duomenų analizė

H. pylori antikūnų ir dispepsinių simptomų paplitimas skaičiuotas procentais. Paplitimo palyginimui tarp grupių taikytas χ^2 kriterijus ir z testas su Bonferroni korekcija. Studentų, turinčių ir neturinčių *H. pylori* antikūnų, dispepsinių simptomų intensyvumo balų skirstiniai lyginti, taikant Mann-Whitney testą, kadangi skirstiniai neatitiko normalumo kriterijų.

2.3. Mirtingumo nuo lėtinio hepatito C duomenų analizė

2001–2020 metų duomenys apie Lietuvos gyventojų mirčių priežastis buvo gauti iš Higienos instituto. Mirties priežastys buvo koduojamos pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikaciją, dešimtąjį leidimą, Australijos modifikaciją (TLK-10-AM) [181]. Nuo 2010 m. koduojama ne tik pagrindinė, bet ir gretutinė mirties priežastis. Buvo išanalizuotos trys mirčių grupės: 1) mirtys, sukeltos lėtinio hepatito C (B18.2 koduota kaip pagrindinė mirties priežastis), 2) mirtys nuo kitos ir nepatikslintos kepenų cirozės, nurodytos kaip pagrindinė priežastis, ir lėtinio hepatito C, nurodyto kaip gretutinė mirties priežastis (K74.6 su B18.2), ir 3) mirtys dėl kepenų ląstelių vėžio, nurodyto kaip pagrindinė mirties priežastis, ir lėtinio hepatito C, nurodyto kaip gretutinė mirties priežastis (C22.0 su B18.2). Šios mirties priežastys buvo pasirinktos todėl, kad lėtinis hepatitas C, kaip gretutinė mirties priežastis, dažniausiai buvo nurodomas su nepatikslinta kepenų ciroze (K74.6) ir kepenų ląstelių vėžiu (C22.0), kaip pagrindine mirties priežastimi.

2.3.1. Statistinė duomenų analizė

Kasmetiniai mirtingumo duomenys buvo standartizuoti pagal amžių, standartu pasirinkus Europos populiaciją [182]. Siekiant įvertinti metinį mirtingumo nuo pasirinktų ligų pokytį ir kritinius pokyčių periodus tyrimo laikotarpiu, buvo atlikta mirtingumo duomenų jungiamųjų taškų regresinė analizė (angl. *joinpoint regression analysis*) „Joinpoint Trend Analysis Software“ statistine programa [183]. Ji randa mirtingumo kreivių lūžių taškus ir Monte Carlo permutacijos testu nustato optimalių jų skaičių [184]. Mirtingumo pokytis kiekviename periode vertintas taikant logaritminės skalės modelį:

$\log(\text{mirtingumas}) = \beta \times \text{metai} + \alpha$ kiekvienam periodui. Logaritminės regresijos koeficientą apskaičiavus procentais, nustatomas vidutinis kasmetinis procentinis pokytis (VKPP).

2.4. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų medicininės dokumentacijos duomenų tyrimas

Iš Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės (LSMUL) Kauno klinikų elektroninės duomenų bazės buvo surinkti duomenys apie ligoninėje konsultuotus ir gydytus pacientus, sergančius kepenų ciroze ir kepenų ląstelių vėžiu, bei pacientus, kuriems buvo atlikta kepenų persodinimo operacija. Jei pacientas LSMUL Kauno klinikose lankėsi kelis kartus, į tyrimą buvo įtraukti tik pirmo apsilankymo duomenys. Analizuoti duomenys apie visus 2018–2021 metais nustatytus kepenų cirozės ir 2018–2020 metais nustatytus kepenų ląstelių vėžio atvejus bei 2000–2021 metais atliktos kepenų trans-

plantacijos atvejus. Analizei buvo naudojami duomenys apie pacientų lytį, gimimo datą, apsilankymo datą ir diagnozę, taip pat apie lėtinę hepatito C infekciją, patvirtintą teigiamu HCV-RNR tyrimu.

Tyrimas atliktas, gavus Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimo papildymą (protokolo numeris P2-BE-2-31/2018).

Vertintas HCV infekcijos paplitimas (procentais) tarp sirgusiųjų kepenų ciroze ir kepenų ląstelių vėžiu bei tarp pacientų, kuriems atlikta kepenų transplantacija, atsižvelgiant į lytį ir amžių. Paplitimo palyginimui tarp grupių taikytas χ^2 kriterijus ir z testas su Bonferroni korekcija.

Dalyvaujant „RESPOND-C“ tyrime, buvo rinkti duomenys apie pacientus, kurie per 6 mėnesius nuo tyrimo pradžios kreipėsi gydytojo gastroenterologo konsultacijai dėl nustatytos lėtinės HCV infekcijos, patvirtintos HCV-RNR tyrimu, ir kuriems buvo nustatytas HCV viruso genotipas. Į tyrimą įtrauktas 201 pacientas. Šiame darbe HCV genotipų paplitimas ir pacientų skirstymas pagal kepenų fibrozės laipsnį naudoti, atliekant HCV eliminavimo galimybių vertinimą.

2.5. Antikūnų prieš hepatito C virusą paplitimo tarp Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centro pacientų tyrimas

Tyrimas buvo atliktas VšĮ Jūrininkų sveikatos priežiūros centre Klaipėdoje 2020 metų spalio – 2022 metų gruodžio mėnesiais. Centre teikiamos pirminės sveikatos priežiūros paslaugos. 2020 metais šiame sveikatos priežiūros centre buvo užsiregistravę apie 37000 miesto gyventojų. Pasitelkiant regioninę žiniasklaidą, socialinių tinklų svetaines ir lankstinukus bei vizito pas šeimos gydytoją metu pacientai buvo kviečiami dalyvauti patikroje. Pacientams, atvykusiems pas šeimos gydytoją, buvo atliktas kraujo tyrimas dėl antikūnų prieš HCV (anti-HCV). Taikytas TOYO greitasis testas (Turklab Tibbi Malzemeler A.S., Turkija). Antikūnai ištirti 13743 pacientams: 6583 vyrams ir 7160 moterų, atitinkamai 47,9 proc. ir 52,1 proc. (2.5.1 lentelė).

2.5.1 lentelė. VšĮ Jūrininkų sveikatos priežiūros centre tirtų pacientų charakteristika

Lytis	N	Proc.	Amžiaus vidurkis ± SN (metai)
Vyrai	6583	47,9	54,0 ± 14,5
Moterys	7160	52,1	56,4 ± 14,5
Visi	13743	100	55,2 ± 14,6

SN – standartinis nuokrypis.

Ištirtų pacientų skirstymas pagal amžiaus grupes pateiktas 2.5.2 lentelėje. Daugiausia ištirtų pacientų buvo 50-59 ir 60-69 metų amžiaus grupėse, tuo tarpu mažiausiai ištirta jaunesnių nei 20 metų amžiaus pacientų.

2.5.2 lentelė. Tirtų pacientų skirstymas pagal amžių

Amžiaus grupės (metais)	Vyrai		Moterys		Iš viso	
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
<20	35	0,5	28	0,4	63	0,5
20–29	382	5,8*	318	4,5	700	5,1
30–39	717	10,9	733	10,2	1450	10,5
40–49	1249	19,0*	977	13,6	2226	16,2
50–59	1594	24,2	1829	25,5	3423	24,9
60–69	1641	24,9*	1909	26,7	3550	25,8
70–79	820	12,5*	1089	15,2	1909	13,9
≥ 80	145	2,2*	277	3,9	422	3,1
Iš viso	6583	100	7160	100	13743	100

* $p < 0,05$, palyginti su moterimis (z testas su Bonferroni korekcija).

Skaičiuotas anti-HCV paplitimas (procentais), atsižvelgiant į lytį ir amžių. Paplitimo palyginimui tarp grupių taikytas χ^2 kriterijus ir z testas su Bonferroni korekcija. Be to, įvertinus klinikinėse laboratorijose atliktų HCV-RNR tyrimų rezultatus pacientams, kuriems buvo rasti anti-HCV, skaičiuotas viremijos dažnis.

2.6. Užsikrėtimo hepatito C virusu rizikos veiksnių tyrimas

Siekiant nustatyti užsikrėtimo HCV rizikos veiksnius, buvo atliktas atvejo ir kontrolės tyrimas. Tiriamieji buvo atrinkti iš VšĮ Jūrininkų sveikatos priežiūros centro duomenų bazės. Tiriamųjų grupės buvo sudarytos, atsižvelgiant į serologinio tyrimo rezultatus. Atvejo grupę sudarė pacientai, kuriems buvo rasti antikūnai prieš HCV. Kontrolinės grupės pacientams antikūnai nebuvo nustatyti. Atvejo ir kontrolės grupės buvo suderintos pagal lytį ir amžių, pasirenkant kontrolės grupės tiriamuosius, gimusius tais pačiais metais kaip ir atvejo grupės. Atvejo ir kontrolės grupės tiriamųjų santykis buvo 1:2.

Pacientai, kuriems buvo atliekamas serologinis anti-HCV tyrimas, buvo informuojami apie galimą telefoninę apklausą. Pacientams buvo pateikta informuoto asmens sutikimo forma, kurią pasirašė sutikusieji dalyvauti tyrime. Atrinktiems pacientams buvo skambinama telefonu ir pildomas disertantės parengtas klausimynas apie galimus užsikrėtimo HCV būdus.

Iš viso atvejo ir kontrolės tyrime dalyvavo 420 asmenų: 140 tiriamųjų, kuriems anti-HCV buvo nustatyti ir 280 tiriamųjų, kuriems anti-HCV nenusta-

tyti (52,1 proc. vyrų ir 47,9 proc. moterų). Atsako dažnis atvejo grupėje buvo 79,2 proc., kontrolinėje grupėje – 51,6 proc. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 53,5 (SN 10,7) metų.

Atliekant telefoninę apklausą, buvo renkami tokie duomenys: 1) socialiniai ir demografiniai duomenys (lytis, amžius, išsilavinimas, gyvenamoji vieta, šeiminė padėtis, darbinė veikla); 2) informacija apie persirgtas ligas (hemofiliją, diabetą, širdies nepakankamumą / išeminę širdies ligą, vėžį, inkstų ligas, sunkias traumas, hepatitą A, hepatitą B, hepatitą C, ŽIV), 3) atliktas medicininės procedūras (inkstų dializę, endoskopijas), medicininės intervencijas (atliktą Cezario pjūvį ir kitas procedūras gimdymo metu, biopsijas, dantų chirurgiją, chirurgines intervencijas); 4) nemedicininės procedūras (tatuiruočių darymą, auskarų vėrimą, akupunktūrą, botokso injekcijas / mezoterapiją, manikiūro / pedikiūro procedūras); 5) gyvensenos veiksnius (narkotinių medžiagų vartojimą, priklausomybę nuo alkoholio, buvimą kalėjime, pataisos namuose, sulaikymo centruose); 6) kraujo donorystę ir kraujo perpylimą (kraujo donorystės dažnumą, kraujo perpylimų skaičių, dažnį) 7) ankstesnius tyrimus dėl hepatito C (Priedas 3).

Tyrimo protokolą patvirtino Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas (Protokolo numeris BE-2-11).

2.6.1. Statistinė duomenų analizė

Skirtumams tarp kokybinių požymių nustatyti taikytas χ^2 kriterijus ir z testas su Bonferroni korekcija. Vertinant galimus užsikrėtimo HCV kelius, taikyta vienaveiksni ir daugiaveiksni logistinė regresinė analizė, skaičiuojant šansus, kad bus rasti antikūnai prieš hepatitą C.

2.7. Lietuvos hepatito C patikros programos pirmųjų metų rezultatų analizė

Hepatito C viruso patikros programa Lietuvoje pradėta 2022 m. gegužės mėnesį. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija skyrė papildomą finansavimą šeimos gydytojams atlikti antikūnų prieš hepatito C virusą tyrimus šiems asmenims: 1) gimusiems 1945–1994 m. ir nepriskiriamiems rizikos grupei (vieną kartą per gyvenimą) ir 2) rizikos grupės asmenims, tai yra tiems, kurie vartoja švirkščiamuosius narkotikus, yra gydomi priklausomybės ligų centruose, yra užsikrėtę ŽIV, taip pat tiems, kurių šeimos nariui diagnozuotas hepatitas C, neatsižvelgiant į jų amžių (kasmetinis anti-HCV tyrimas). Tyrimai buvo apmokami Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis. Sveikatos priežiūros įstaigos informavo Valstybinę ligonių kasą apie atliktus tyrimus.

Duomenys apie pirmais hepatito C patikros metais, tai yra laikotarpiu nuo 2022 m. gegužės 5 d. iki 2023 m. balandžio 30 d., atliktus tyrimus buvo gauti iš Valstybinės ligonių kasos. Vertintos paslaugos, pažymėtos šiais kodais: 3954 – anti-HCV testo atlikimas asmenims, gimusiems 1945–1994 m. ir nepriskiriamiems rizikos grupei, kai gaunamas neigiamas rezultatas; 3955 – anti-HCV testo atlikimas asmenims, gimusiems 1945–1994 m. ir nepriskiriamiems rizikos grupei, kai gaunamas teigiamas rezultatas; 3956 – anti-HCV testo atlikimas rizikos grupių asmenims, kai gaunamas neigiamas rezultatas; 3957 – anti-HCV testo atlikimas rizikos grupių asmenims, kai gaunamas teigiamas rezultatas.

Skaičiuotas anti-HCV paplitimas (procentais), atsižvelgiant į lytį ir amžių. Paplitimo palyginimui tarp grupių taikytas χ^2 kriterijus, z testas su Bonferroni korekcija ir tikslus Fišerio testas.

2.8. Hepatito C eliminavimo galimybių vertinimas

Hepatito C eliminavimo galimybių vertinimui buvo naudojamas Markovo ligos progresavimo modelis programoje Microsoft Excel®, sukurtas Ligų analizės centro fondo (JAV) (angl. *Center for Disease Analysis Foundation, CDA*), įvedant į modelį tyrimo metu nustatytus Lietuvai būdingus HCV epidemiologinius duomenis [77]. Modelis apima visus ligos progresavimo etapus, pradedant ūmine infekcija, kuri pereina į lėtinę infekciją, progresuojančią iki galutinių kepenų ligos stadijų (kepenų cirozės ar kepenų vėžio), su kepenų ligomis susijusios mirties ar galimo išgyjimo. Kiekvienai ligos stadijai modelis įvertina kasmetinį naujų atvejų skaičių infekuotų populiacijos narių lyties ir amžiaus grupėse, atsižvelgiant į kasmetinius ligos progresavimo nuo ankstesnės būklės rodiklius. Modelis taip pat atsižvelgia į Lietuvos gyventojų bendrą mirtingumą. Lietuvos gyventojų demografiniai duomenys, mirtingumo ir gimstamumo rodikliai paimti iš Jungtinių Tautų duomenų bazės – Pasaulio gyventojų perspektyvos 2022, suskirstant duomenis pagal lytį ir penkerių metų amžiaus grupes nuo 1950 iki 2030 metų [185].

Lietuvos duomenys, įvesti į modelį, vertinant hepatito C eliminavimo Lietuvoje galimybes, pateikti 2.8.1 lentelėje. Anti-HCV paplitimas lyties ir amžiaus grupėse suskaičiuotas iš nacionalinės hepatito C patikros programos pirmų metų duomenų. Naudojant viremijos dažnį, suskaičiuotą iš žvalgomojo tyrimo Klaipėdoje duomenų (58,2 proc.), nustatytas infekuotų gyventojų skaičius kiekvienoje lyties ir amžiaus grupėje. Tie duomenys perskaičiuoti visai Lietuvos populiacijai. Jais remiantis buvo sumodeliuotas HCV-RNR teigiamų atvejų skaičius šalyje 1950-2030 metų periodu. Gydytų pacientų skaičius buvo paimtas iš Valstybinės ligonių kasos duomenų bazės. Pacientų,

kuriems buvo transplantuotos kepenys, skaičius paimtas iš Lietuvos nacionalinio transplantacijos biuro tinklalapio.

2.8.1 lentelė. Įvesties parametrai hepatito C eliminavimo Lietuvoje modeliavimui

Parametrai	Duomenys	Vertinimo metai	Šaltinis
Anti-HCV paplitimas	1,51 proc.	2022–2023	Pirmų metų patikros duomenys
Naujai diagnozuotų infekuotų HCV atvejų skaičius	11769	2022–2023	Apskaičiuota iš patikros duomenų
Gydytų pacientų skaičius	5269	2022–2023	Valstybinė ligonių kasa [186]
Viremijos dažnis	58,2 proc.	2022–2023	Apskaičiuota iš žvalgomojo tyrimo Klaipėdoje duomenų
Kepenų transplantacijų skaičius	32	2022	Lietuvos nacionalinis transplantacijos biuras [187]

Siekiant įvertinti HCV sukeltų ligų našą Lietuvoje prieš ir po hepatito C patikros programos įgyvendinimo bei hepatito C eliminavimo Lietuvoje iki 2030 metų galimybes, buvo sukurti trys skirtingi scenarijai: 1) Situacija, buvusi iki 2022 m., 2) Patikros programos įvedimas, 3) Hepatito C eliminavimo tikslų pasiekimas. Scenarijai plačiau aprašyti rezultatų skyriuje.

3. REZULTATAI

3.1. *Helicobacter pylori* IgG antikūnų paplitimas tarp Kauno miesto 25–64 metų gyventojų

Iš tyrime dalyvavusių atsitiktinai atrinktų 1046 Kauno miesto gyventojų daugiausia buvo 55–64 metų vyrų ir moterų, atitinkamai 28,9 proc. ir 31,7 proc. (3.1.1 lentelė). Mažiausiai tiriamųjų buvo jauniausio 25–34 metų amžiaus, atitinkamai 19,2 proc. vyrų ir 15,0 proc. moterų. Daugiau kaip pusė (59,0 proc.) tiriamųjų buvo įgiję aukštąjį išsilavinimą, 78,4 proc. vyrų ir 63,9 proc. moterų gyveno poroje, 24,2 proc. tiriamųjų vaikystėje augo kaime.

3.1.1 lentelė. Tiriamųjų skirstymas pagal socialines ir demografines charakteristikas

Charakteristika	Vyrų		Moterų		Iš viso		P
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	
Amžiaus grupės							
25–34	101	19,2	78	15,0	179	17,1	0,062
35–44	149	28,3	128	24,6	277	26,5	
45–54	124	23,6	149	28,7	273	26,1	
55–64	152	28,9	165	31,7	317	30,3	
Išsilavinimas							
Vidurinis ir žemesnis	194	37,0	130	25,1	334	31,1	<0,001
Aukštesnysis	40	7,6	63	12,2	103	9,9	
Aukštasis	291	55,4	325	62,7	616	59,0	
Šeiminė padėtis							
Gyvena poroje	410	78,4	331	63,9	741	71,2	<0,001
Kita	113	21,6	187	36,1	300	28,8	
Vaikystėje augo							
Mieste	405	77,1	386	74,5	791	75,8	0,322
Kaime	120	22,9	132	25,5	252	24,2	

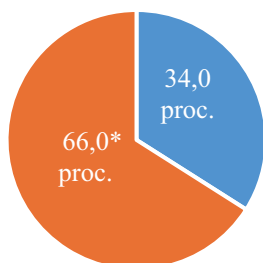
Dauguma tiriamųjų atsakė, kad namuose, kuriuose augo, geriamą vandenį gaudavo iš vandentiekio, 25,9 proc. nurodė, kad gėrimui naudojo vandenį iš šulinio. Panaši dalis (26,4 proc.) tiriamųjų teigė, kad namuose, kuriuose augo, nebuvo karšto vandens (3.1.2 lentelė).

3.1.2 lentelė. Tiriamųjų skirstymas pagal higienines sąlygas vaikystėje

Higieninės sąlygos	Vyrai		Moterys		Iš viso		P
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	
Geriamą vandenį gaudavo iš vandentiekio							
Taip	395	75,2	378	73,0	773	74,1	0,404
Ne	130	24,8	140	27,0	270	25,9	
Namuose, kuriuose augo, buvo karštas vanduo							
Taip	398	75,8	370	71,4	768	73,6	0,108
Ne	127	24,2	148	28,6	275	26,4	

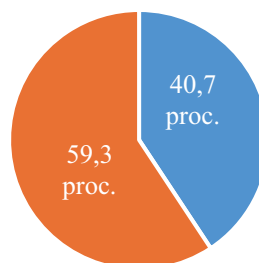
Atlikus *H. pylori* IgG antikūnų paplitimo standartizaciją pagal Kauno miesto gyventojų amžinę struktūrą, nustatyta, kad antikūnų paplitimas buvo 66,0 proc. tarp vyrų, 59,3 proc. tarp moterų ir 61,8 proc. tarp visų tiriamųjų (3.1.1 pav.).

H. pylori infekcijos paplitimas tarp vyrų



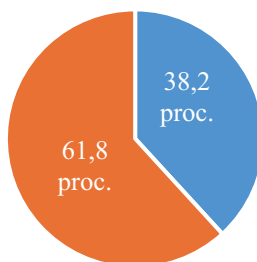
■ HP- ■ HP+

H. pylori infekcijos paplitimas tarp moterų



■ HP- ■ HP+

H. pylori infekcijos paplitimas tarp vyrų ir moterų



■ HP- ■ HP+

3.1.1 pav. Standartizuotas pagal amžių *H. pylori* IgG antikūnų paplitimas tarp Kauno miesto 25–64 metų gyventojų

HP+ – rasti antikūnai prieš *H. pylori*; HP- – nerasti antikūnai prieš *H. pylori*;

*p = 0,025, palyginti su moterimis.

Dažniausiai *H. pylori* antikūnai buvo nustatyti 55–64 metų amžiaus vyrams (78,3 proc.) ir 45–54 m. amžiaus moterims (67,1 proc.). Tuo tarpu rečiausiai *H. pylori* infekcija buvo paplitusi 25–34 metų amžiaus vyrų ir moterų grupėse, atitinkamai 50,5 proc. ir 47,4 proc. (3.1.3 lentelė).

3.1.3 lentelė. *H. pylori* IgG antikūnų paplitimas tarp Kauno miesto gyventojų, atsižvelgiant į lytį ir amžių

Amžiaus grupės (metais)	Vyrų (N = 526)				Moterų (N = 520)				Iš viso (N = 1046)				p tarp vyrų ir moterų
	HP+		HP-		HP+		HP-		HP+		HP-		
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	
25–34	51	50,5 ^a	50	49,5	37	47,4 ^b	41	52,6	88	49,2 ^c	91	50,8	0,685
35–44	90	60,4 ^a	59	39,6	83	64,8	45	35,2	173	62,5 ^d	104	37,4	0,447
45–54	94	75,8	30	24,2	100	67,1	49	32,9	194	71,1	79	28,9	0,115
55–64	119	78,3	33	21,7	95	57,6	70	42,4	214	67,5	103	32,4	<0,001
Iš viso	354	67,3	172	32,7	315	60,6	205	39,4	669	64,0	377	36,0	0,024
p tarp amžiaus grupių	< 0,001				0,019				< 0,001				

HP+ – rasti antikūnai prieš *H. pylori*; HP- – nerasti antikūnai prieš *H. pylori*.

^a p < 0,05, lyginant su 45–54 ir 55–64 metų amžiaus grupėmis; ^b p < 0,05, lyginant su 35–44 ir 45–54 metų amžiaus grupėmis; ^c p < 0,05, lyginant su kitomis amžiaus grupėmis; ^d p < 0,05, lyginant su 45–54 metų amžiaus grupe (z testas su Bonferroni korekcija).

H. pylori antikūnai statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatyti vidurinių ir žemesnį išsilavinimą turintiems tiriamiesiems, palyginti su aukštesnįjį ir aukštąjį išsilavinimą turinčiais gyventojais (3.1.4 lentelė). *H. pylori* infekcijos paplitimas nepriklausė nuo gyvenamosios vietos vaikystėje. Tie tiriamieji, kurie vaikystėje vartojo geriamą vandentiekio vandenį, rečiau buvo užsikrėtę *H. pylori* infekcija nei vartojusieji vandenį iš šulinių. Be to, buvo nustatytas dažnesnis *H. pylori* antikūnų paplitimas tarp asmenų, kurių namuose vaikystėje nebuvo karšto vandens.

3.1.4 lentelė. *H. pylori* antikūnų paplitimas, atsižvelgiant į analizuojamus veiksnius

Charakteristika	HP+		HP-		P
	N	Proc.	N	Proc.	
Išsilavinimas					
Vidurinis ir žemesnis	234	72,2 ^a	90	27,8	0,001
Aukštesnysis	59	57,3	44	42,7	
Aukštasis	373	60,6	243	39,4	

3.1.4 lentelės tęsinys

Charakteristika	HP+		HP-		p
	N	Proc.	N	Proc.	
Vaikystėje augo					
Mieste	499	63,1	292	36,9	0,359
Kaime	167	66,3	85	33,7	
Geriamą vandenį gaudavo iš vandentiekio					
Taip	478	61,8	295	38,2	0,022
Ne	188	69,6	82	30,4	
Namuose, kuriuose augo, buvo karštas vanduo					
Taip	476	62,0	292	38,0	0,035
Ne	190	69,1	85	30,9	

HP+ – rasti antikūnai prieš *H. pylori*; HP- – nerasti antikūnai prieš *H. pylori*.

*p < 0,05 lyginant su aukštesniu juo ir aukštuoju išsilavinimu (z testas su Bonferroni korekcija).

Atlikus daugiaveiksę logistinę regresinę analizę, nustatyta, kad moterų šansai turėti *H. pylori* antikūnus buvo mažesni, palyginti su vyrais (ŠS 0,76; 95 proc. PI 0,58–0,98) (3.1.5 lentelė). Didėjant tiriamųjų amžiui, didėjo šansai, kad jiems bus nustatyti *H. pylori* antikūnai. *H. pylori* infekcijos šansai tiriamiesiems, kurie buvo įgiję aukštesnį ir aukštą išsilavinimą buvo statistiškai reikšmingai mažesni, palyginti su vidurinio ar žemesnio išsilavinimo tiriamaisiais.

H. pylori antikūnų nustatymo šansai nebuvo susiję su gyvenamąja vieta vaikystėje, geriamojo vandens šaltiniu ar karšto vandens turėjimu namuose, kuriuose augo.

3.1.5 lentelė. *H. pylori* IgG antikūnų nustatymo šansų santykiai, atsižvelgiant į analizuojamus veiksnius (daugiaveiksę logistinę regresinę analizę)

Veiksniai	Šansų santykiai	95 proc. PI	p
Lytis			
Vyrai	1		
Moterys	0,76	0,58–0,98	0,036
Amžius*	1,02	1,01–1,04	< 0,001
Išsilavinimas			
Vidurinis ir žemesnis	1		
Aukštesnysis	0,48	0,30–0,77	0,002
Aukštasis	0,66	0,49–0,89	0,006
Vaikystėje augo			
Mieste	1		
Kaime	1,03	0,72–1,48	0,876

3.1.5 lentelės tęsinys

Veiksniai	Šansų santykiai	95 proc. PI	p
Geriamą vandenį gaudavo iš vandentiekio			
Taip	1		
Ne	1,16	0,75–1,78	0,503
Namuose, kuriuose augo, buvo karštas vanduo			
Taip	1		
Ne	0,97	0,65–1,45	0,873

* Šansų santykio pokytis per vienerius amžiaus metus; PI – pasikliautinis intervalas.

Dauguma (70,5 proc.) tiriamųjų teigė, kad jie anksčiau nebuvo tirti dėl *H. pylori* infekcijos (3.1.6 lentelė). Beveik kas dešimtam (11,6 proc.) tiriamųjų tyrimas atliktas, bet antikūnai nenustatyti. Anksčiau atlikto tyrimo metu *H. pylori* antikūnai rasti 15,0 proc. tiriamųjų. Tarp 278 tiriamųjų, kuriems *H. pylori* antikūnai buvo tirti anksčiau, jų paplitimas buvo 56,5 proc. (157/278).

3.1.6 lentelė. Tiriamųjų skirstymas pagal anksčiau atliktą *H. pylori* antikūnų tyrimą

Antikūnų tyrimas	Vyrai		Moterys		Iš viso		p
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	
Antikūnai nebuvo tirti	395	75,2	342	65,8	737	70,5	< 0,001
Tyrimas atliktas, bet antikūnai nenustatyti	47	9,0	74	14,2	121	11,6	
Tyrimas atliktas, antikūnai nustatyti	61	11,6	96	18,5	157	15,0	
Nežino	22	4,2	8	1,5	30	2,9	
Iš viso	525	100	520	100	1046	100	

Vaistus *H. pylori* infekcijos išnaikinimui vartojo 132 (84,6 proc.) tiriamieji, kuriems anksčiau buvo nustatyti antikūnai (3.1.7 lentelė). Nesigydė 14,1 proc. tiriamųjų, 2 tiriamieji nežinojo, ar vartojo vaistus.

3.1.7 *Tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo nustatyti H. pylori antikūnai, skirstymas pagal tai, ar jie vartojo vaistus H. pylori infekcijai išnaikinti*

Vaistų vartojimas, nustatčius antikūnus	Vyrai		Moterys		Iš viso		P
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	
Nevartojo	7	11,3	16	16,8	23	14,1	0,455
Vartojo	54	87,1	78	82,1	132	84,6	
Nežino	1	1,6	1	1,1	2	1,3	
Iš viso	62	100	95	100	157	100	

Ištyrus *H. pylori* antikūnus tiriamiesiems, kurie anksčiau vartojo vaistus *H. pylori* infekcijos išnaikinimui, antikūnai rasti 58,3 proc. Beveik penktadaliui (21,7 proc.) tiriamųjų, kuriems anksčiau *H. pylori* antikūnai buvo nustatyti, bet jie vaistų infekcijos išnaikinimui nevartojo, dabartinio tyrimo metu nebuvo rasta antikūnų prieš *H. pylori* (3.1.8 lentelė).

3.1.8 lentelė. *H. pylori antikūnų paplitimas tarp tiriamųjų, anksčiau vartojusių ir nevartojusių vaistus H. pylori infekcijai išnaikinti*

Antikūnų paplitimas dabartinio tyrimo metu	Vyrai		Moterys		Iš viso		P
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	
Vartojo vaistus <i>H. pylori</i> infekcijos išnaikinimui							
HP-	21	38,9	34	43,6	55	41,7	0,590
HP+	33	61,1	44	56,4	77	58,3	
Iš viso	54	100	78	100	132	100	
Nevartojo vaistų <i>H. pylori</i> infekcijos išnaikinimui							
HP-	2	28,6	3	18,7	5	21,7	0,599
HP+	5	71,4	13	81,3	18	78,3	
Iš viso	7	100	16	100	23	100	

HP+ – rasti antikūnai prieš *H. pylori*; HP- – nerasti antikūnai prieš *H. pylori*.

Moterims, vartojusioms vaistus *H. pylori* infekcijai išnaikinti ne seniau nei prieš 2 metus, dabartinio tyrimo metu antikūnai rasti dažniau nei toms, kurios gėrė vaistus prieš 5 metus ar seniau (3.1.9 lentelė). Panaši tendencija matoma ir analizuojant visus tiriamuosius, kurie vartojo vaistus infekcijai išnaikinti – ilgejant laikotarpiui tarp tyrimo ir vaistų vartojimo, antikūnai buvo nustatomi rečiau, nors skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

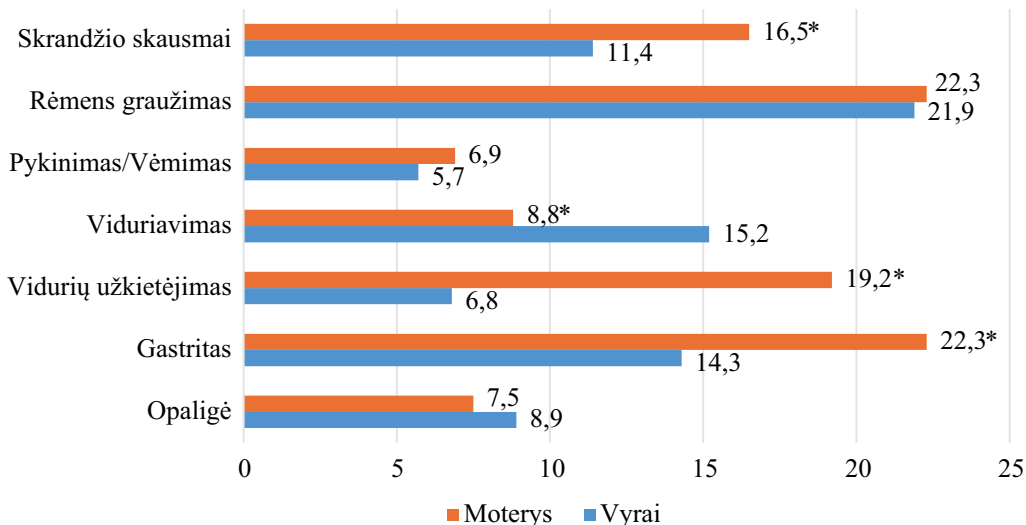
3.1.9 lentelė. *H. pylori* antikūnų paplitimas tarp tiriamųjų, vartojusių vaistus infekcijos išnaikinimui, atsižvelgiant į tai, kada vaistai buvo vartoti

Laikotarpis, praėjęs nuo vaistų vartojimo	Vyrai (N = 53)				Moterys (N = 75)				Iš viso (N = 128)			
	HP+		HP-		HP+		HP-		HP+		HP-	
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
Vaistus vartojo prieš 0–2 metus	14	63,6	8	36,4	19	76,0*	6	24,0	33	70,2	14	29,8
Vaistus vartojo prieš 3–4 metus	5	62,6	3	37,5	7	50,0	7	50,0	12	54,5	10	45,5
Vaistus vartojo prieš 5 m. ir seniau	13	56,5	10	43,5	16	44,4	20	55,6	29	49,2	30	50,8
p	0,88				0,045				0,087			

HP+ – rasti antikūnai prieš *H. pylori*; HP- – nerasti antikūnai prieš *H. pylori*;

*p < 0,05, palyginti su vaistus vartojusiais prieš 5 metus ir seniau.

Dalis tiriamųjų nurodė per praėjusias 30 dienų turėję nusiskundimų virškinimo trakto veikla (3.1.2 pav.). Beveik kas penktas vyras ir moteris skundėsi rėmens graužimu, daugiau moterų nei vyrų jautė skrandžio skausmus ir skundėsi vidurių užkietėjimu. Vyrai dažniau nei moterys viduriavo. Daugiau moterų nei vyrų teigė, kad sirgo gastritu, atitinkamai 22,3 proc. ir 14,3 proc.



3.1.2 pav. Nusiskundimų virškinimo trakto veikla per praėjusias 30 dienų ir persirgto gastrito bei opaligės paplitimas tarp vyrų ir moterų

*p < 0,05, palyginti su vyrais.

Vertinant *H. pylori* antikūnų paplitimą, nenustatyta statistiškai reikšmingų ryšių su nusiskundimais virškinimo trakto veikla per praėjusias 30 dienų (3.1.10 lentelė).

3.1.10 lentelė. *H. pylori* antikūnų paplitimas, atsižvelgiant į nusiskundimus virškinimo trakto veikla per praėjusias 30 dienų

Nusiskundimai	Vyrai				Moterys				Iš viso			
	HP+		HP-		HP+		HP-		HP+		HP-	
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
Viduriavimas												
Taip	48	60,0	32	40,0	25	54,3	21	45,7	73	57,9	53	42,1
Ne	306	68,6	140	31,4	290	61,2	184	38,8	596	64,8	324	35,2
p	0,131				0,365				0,133			
Pykinimas/vėmimas												
Taip	18	60,0	12	40,0	23	63,9	13	36,1	41	62,1	25	37,9
Ne	336	67,7	160	32,3	292	60,3	192	39,7	628	64,1	352	35,9
p	0,380				0,673				0,748			
Skrandžio skausmai												
Taip	40	66,7	20	33,3	46	53,5	40	46,5	86	58,9	60	41,1
Ne	314	67,4	152	32,6	269	62,0	165	38,0	583	64,8	317	35,2
p	0,911				0,141				0,17			
Rėmens graužimas												
Taip	281	68,4	130	31,6	63	54,3	53	45,7	136	58,9	95	41,1
Ne	73	63,5	42	36,5	252	62,4	152	37,6	533	65,4	282	34,6
p	0,323				0,117				0,068			
Vidurių užkietėjimas												
Taip	332	67,8	158	32,2	60	60,0	40	40,0	82	60,3	54	39,7
Ne	22	61,1	14	38,9	255	60,7	165	39,3	587	64,5	323	35,5
p	0,412				0,895				0,340			

HP+ – rasti antikūnai prieš *H. pylori*; HP- – nerasti antikūnai prieš *H. pylori*.

Tiriamiesiems, kurie nurodė, kad sirgo gastritu, nustatytas mažesnis *H. pylori* antikūnų paplitimas nei tiems, kurie gastritu nesirgo, atitinkamai 56,0 proc. ir 65,7 proc. (3.1.11 lentelė). Tarp sirgusių opalige antikūnų paplitimas taip pat buvo mažesnis, nors skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

3.1.11 lentelė. *H. pylori* antikūnų paplitimas, atsižvelgiant į persirgtą gastritą ir opaligę

Liga	Vyrai				Moterys				Iš viso			
	HP+		HP-		HP+		HP-		HP+		HP-	
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
Gastritas												
Taip	44	58,7	31	41,3	252	62,4	53	45,7	107	56,0	84	44,0
Ne	310	68,7	141	31,3	252	62,4	152	37,6	562	65,7	293	34,3
p	0,085				0,117				0,012			
Opaligė												
Taip	27	57,4	20	42,6	22	56,4	17	43,6	49	57,0	37	43,0
Ne	327	68,3	152	31,7	293	60,9	188	39,1	620	64,6	340	35,4
p	0,131				0,58				0,159			

HP+ – rasti antikūnai prieš *H. pylori*; HP- – nerasti antikūnai prieš *H. pylori*

Didesnei daliai sirgusių nei nesirgusių gastritu ir opalige tiriamųjų anksčiau buvo atliktas *H. pylori* antikūnų tyrimas (3.1.12 lentelė). Antikūnai anksčiau buvo tirti 61,7 proc. sirgusių gastritu tiriamųjų ir 76,8 proc. sirgusiųjų opalige. Tarp tų, kuriems buvo anksčiau atliktas antikūnų tyrimas, *H. pylori* infekcija nustatyta 62,7 proc. sirgusių gastritu ir 66,7 proc. sirgusių opalige tiriamųjų.

3.1.12 lentelė. *Pacientų, sirgusių gastritu arba opalige, skirstymas pagal anksčiau atliktą H. pylori antikūnų tyrimą*

Liga	Netirtas dėl <i>H. pylori</i> antikūnų		Tirtas, bet <i>H. pylori</i> antikūnai nenustatyti		Tirtas, <i>H. pylori</i> antikūnai nustatyti		Nežino		p
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	
Gastritu sirgo (N = 191)	69	36,1	44	23,0	74	38,7	4	2,1	< 0,001
Gastritu nesirgo (N = 854)	668	78,2	77	9,0	83	9,7	26	3,0	
Opalige sirgo (N = 86)	15	17,4	22	25,6	44	51,2	5	5,8	< 0,001
Opalige nesirgo (N = 959)	722	75,3	99	10,3	113	11,8	25	2,6	

Taigi, *H. pylori* antikūnai nustatyti didelei daliai Kauno miesto 25-64 metų gyventojų. Antikūnų paplitimas buvo susijęs su lytimi, amžiumi ir išsilavinimu. Daugumai (70,5 proc.) tiriamųjų *H. pylori* antikūnai anksčiau nebuvo tirti. Nors didžioji dalis (84,6 proc.) tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo nustatyti antikūnai, vartojo vaistus, beveik pusei jų vėl rasti antikūnai. Antikūnų paplitimas nebuvo susijęs su nusiskundimais virškinimo trakto veikla. Persir-

gusiems gastritu ir opalige tiriamiesiems dažniau nei nesirgusiems anksčiau buvo atliktas *H. pylori* antikūnų tyrimas ir taikytas medikamentinis gydymas infekcijos išnaikinimui.

3.2. *Helicobacter pylori* antikūnų paplitimo pokyčiai tarp Lietuvos sveikatos mokslų universiteto studentų ir ryšiai su viršutinės virškinimo trakto dalies dispepsiniais simptomais

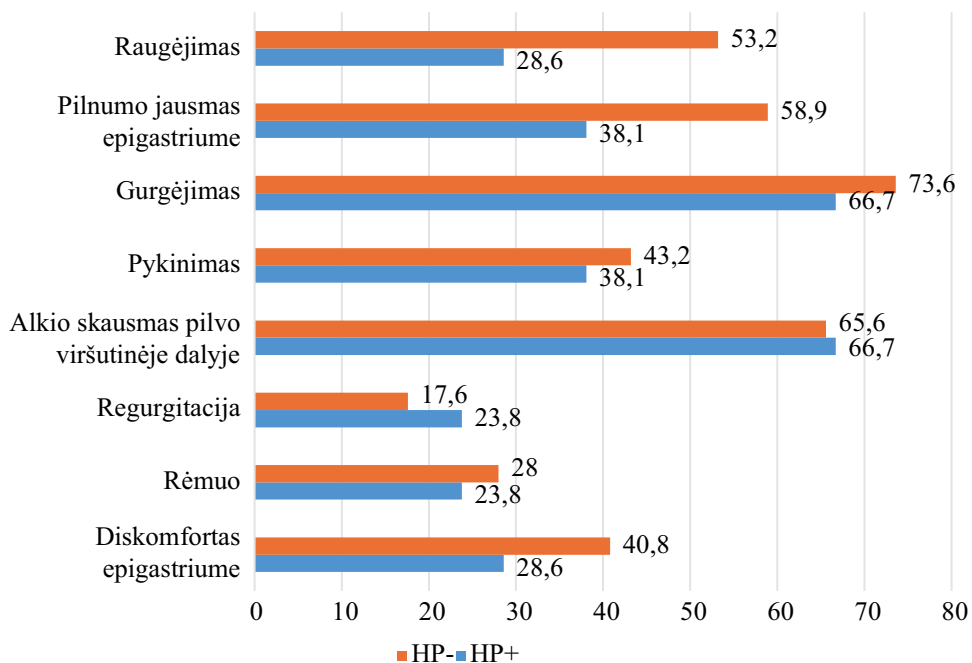
Didžiausias antikūnų prieš *H. pylori* paplitimas studentų kraujyje nustatytas 1995 m. (51,7 proc.), kuris kitais tyrimo metais mažėjo, pasiekdamas 14,2 proc. 2020 metais (3.2.1 lentelė). Antikūnų paplitimas panašiai mažėjo tiek tarp vaikinių, tiek tarp merginų. Statistiškai reikšmingo *H. pylori* antikūnų paplitimo skirtumo tarp vaikinių ir merginų nenustatyta.

3.2.1 lentelė. *H. pylori* antikūnų paplitimas studentų kraujyje 1995, 2012, 2016 ir 2020 metais

Lytis	Tyrimo metai								p
	1995		2012		2016		2020		
	Proc.	95 proc. PI	Proc.	95 proc. PI	Proc.	95 proc. PI	Proc.	95 proc. PI	
Vaikinai	58,6*	39,6–77,7	32,7	19,5–45,9	29,5	19,1–39,8	7,1	3,0–17,3	< 0,001
Merginos	48,4*	37,9–58,8	29,6	21,8–37,4	25,1	18,8–31,5	15,8	9,2–22,5	< 0,001
Iš viso	51,7*	41,8–59,9	30,5	23,8–37,1	26,4	21,0–31,7	14,2**	8,5–19,9	< 0,001

*p < 0,05, palyginti su visais kitais tyrimo metais; **p < 0,05, palyginti su 2012 ir 2016 tyrimo metais (z testas su Bonferroni korekcija).

Didelei daliai studentų buvo nustatyti įvairūs dispepsiniai simptomai. 2020 metais daugiausia studentų skundėsi gurgėjimu, alkio skausmu viršutinėje pilvo dalyje, pilnumo jausmu epigastriume ir raugėjimu (3.2.1 pav.). Ryšio tarp *H. pylori* antikūnų paplitimo ir dispepsinių simptomų nenustatyta.



3.2.1 pav. Viršutinės virškinimo trakto dalies simptomų paplitimas (proc.) tarp studentų, kuriems buvo nustatyti ir nenustatyti *H. pylori* antikūnai 2020 metais

Dauguma apklaustųjų, kurie atsakė, kad jautė viršutinės virškinimo trakto dalies simptomus, teigė, kad jie buvo labai nežymūs arba nestiprūs (skalėje nuo 1 iki 6 rinkosi 1 arba 2). Dispepsijos simptomų intensyvumas studentams, kuriems buvo nustatyti ir nenustatyti *H. pylori* antikūnai, reikšmingai nesiskyrė (3.2.2 lentelė).

3.2.2 lentelė. Viršutinės virškinimo trakto dalies simptomų intensyvumas (balais) studentams, kuriems *H. pylori* antikūnai buvo nustatyti ir nenustatyti 2020 metais

Dispepsijos simptomai	HP+			HP-			p
	Vidurkis ir SN	Mediana	Kvartilių skirtumas*	Vidurkis ir SN	Mediana	Kvartilių skirtumas*	
Diskomfortas epigastriume	2,5 ± 1,5	2,5	3	2,1 ± 1,4	2	2	> 0,05
Rėmuo	2,0 ± 1,4	1	3	2,3 ± 1,6	2	2	> 0,05
Regurgitacija	1,4 ± 0,9	1	1	1,7 ± 1,2	1	1	> 0,05
Alkio skausmas pilvo viršutinėje dalyje	1,6 ± 0,9	1	1	2,1 ± 1,1	2	2	> 0,05
Pykinimas	1,6 ± 0,7	1,5	1	2,2 ± 1,5	2	2	> 0,05
Gurgėjimas	1,9 ± 1,2	1	2	2,5 ± 1,3	2	2	> 0,05
Pilnumo jausmas epigastriume	2,3 ± 1,3	2	2	2,2 ± 1,3	2	2	> 0,05
Raugėjimas	1,5 ± 0,5	1,5	1	1,7 ± 1,1	1	1	> 0,05

HP+ – rasti antikūnai prieš *H. pylori*; HP- – nerasti antikūnai prieš *H. pylori*; SN – standartinis nuokrypis; *Skirtumas tarp 25-to ir 75-to procentilio.

Taigi, LSMU studentų užsikrėtimas *H. pylori* bakterija per 25 metus sumažėjo. Viršutinės virškinimo trakto dalies simptomų dažnis ir intensyvumas nebuvo susijęs su *H. pylori* infekotumu.

3.3. Mirtingumo nuo lėtinio hepatito C pokyčiai 2010–2020 metais

Mirtingumas nuo lėtinio hepatito C, kaip pagrindinės mirties priežasties, didėjo nuo 0,12/100000 gyventojų 2001 metais iki 0,92/100000 gyventojų 2015 metais. Vėliau jis palaipsniui mažėjo, pasiekdamas 0,54/100000 gyventojų 2020 metais (3.3.1 lentelė ir 3.3.1 pav.). Beveik viso periodo metu moterų mirtingumas nuo lėtinio hepatito C buvo mažesnis nei vyrų. Nuo 2010 metų pradėjus koduoti gretutines mirties priežastis, lėtinio hepatito C diagnozė buvo dažnai koduojama kartu su nepatikslinkta kepenų ciroze ir kepenų ląstelių vėžiu, kaip pagrindine mirties priežastimi (3.3.2 ir 3.3.3 lentelės). Pridėjus šias mirtis, kurių pirmine priežastimi galėjo būti lėtinis hepatitas C, mirtingumo rodikliai padidėjo daugiau nei 2 kartus (3.3.1 pav.). Nuo 2010 iki 2019 metų stebėta mirtingumo nuo nepatikslinktos kepenų cirozės kartu su hepatitu C didėjimo tendencija, tačiau 2020 metais rodiklis sumažėjo (3.3.2 lentelė). Mirtingumas nuo kepenų ląstelių vėžio kartu su hepatitu C taip pat

didėjo, ypač tarp vyrų, pasiekdamas 1,03/100000 vyrų 2020 metais (3.3.3 lentelė).

3.3.1 lentelė. Pagal amžių standartizuotas mirtingumas nuo lėtinio hepatito C (B18.2), kaip pagrindinės mirties priežasties, 100000 Lietuvos gyventojų

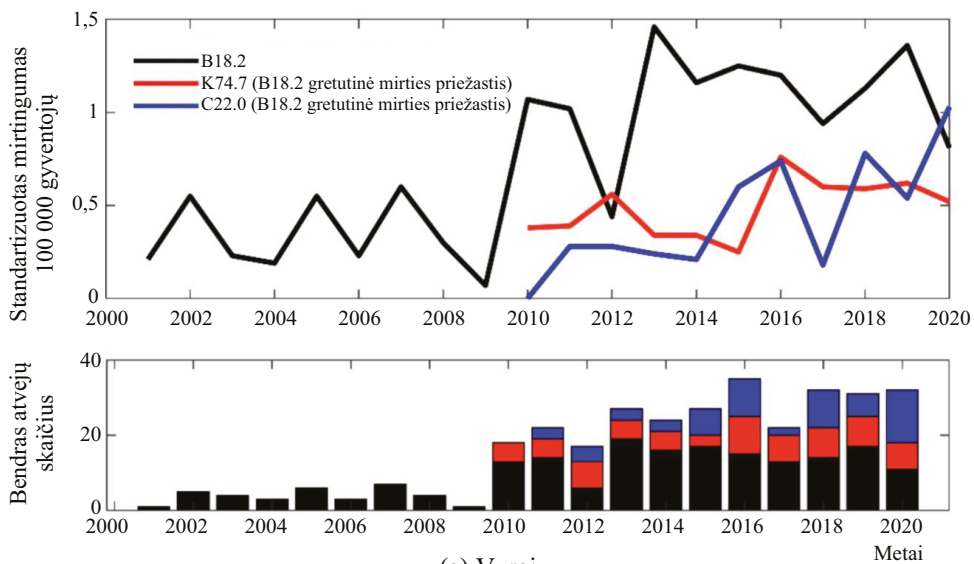
Metai	Lėtinis hepatitas C, kaip pagrindinė mirties priežastis (B18.2)					
	Vyrų		Moterys		Iš viso	
	N	Mirtingumas 100000	N	Mirtingumas 100000	N	Mirtingumas 100000
2001	1	0,06	2	0,06	3	0,12
2002	5	0,19	6	0,22	11	0,42
2003	4	0,11	5	0,16	9	0,28
2004	3	0,08	3	0,11	6	0,19
2005	6	0,20	3	0,10	9	0,30
2006	3	0,09	3	0,11	6	0,20
2007	7	0,23	3	0,10	10	0,33
2008	4	0,13	3	0,10	7	0,24
2009	1	0,03	5	0,17	6	0,20
2010	13	1,07	5	0,28	18	0,59
2011	14	1,02	9	0,47	23	0,75
2012	6	0,44	8	0,41	14	0,45
2013	19	1,46	8	0,45	27	0,90
2014	16	1,16	10	0,56	26	0,86
2015	17	1,25	10	0,60	27	0,92
2016	15	1,20	10	0,55	25	0,84
2017	13	0,94	8	0,49	21	0,75
2018	14	1,13	9	0,52	23	0,83
2019	17	1,36	5	0,36	22	0,77
2020	11	0,81	5	0,26	16	0,54

3.3.2 lentelė. Pagal amžių standartizuotas mirtingumas nuo nepatiksintos kepenų cirozės, kaip pagrindinės mirties priežasties, su lėtiniu hepatitu C, kaip gretutine mirties priežastimi (K74.6 + B18.2), 100000 Lietuvos gyventojų

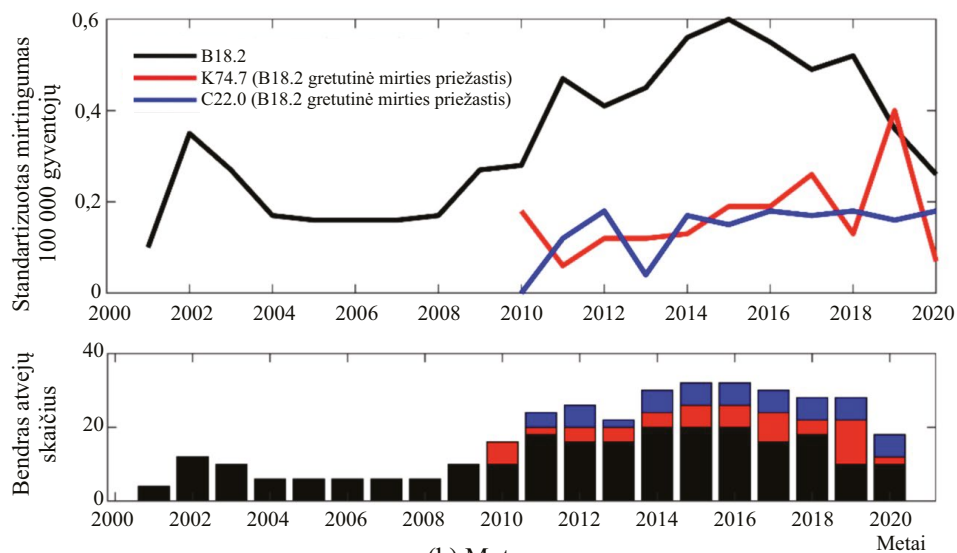
Metai	Nepatiksinta kepenų cirozė su lėtiniu hepatitu C (K74.6 + B18.2)					
	Vyrai		Moterys		Iš viso	
	N	Mirtingumas 100000	N	Mirtingumas 100000	N	Mirtingumas 100000
2010	5	0,38	3	0,16	8	0,27
2011	5	0,39	1	0,05	6	0,20
2012	7	0,56	2	0,12	9	0,30
2013	5	0,34	2	0,12	7	0,22
2014	5	0,34	2	0,12	7	0,23
2015	3	0,25	3	0,18	6	0,20
2016	10	0,76	3	0,19	13	0,47
2017	7	0,60	4	0,25	11	0,38
2018	8	0,59	2	0,11	10	0,33
2019	8	0,62	6	0,34	14	0,49
2020	7	0,52	1	0,07	8	0,29

3.3.3 lentelė. Pagal amžių standartizuotas mirtingumas nuo kepenų ląstelių vėžio, kaip pagrindinės mirties priežasties, su lėtiniu hepatitu C, kaip gretutine mirties priežastimi (C22.0 + B18.2), 100000 Lietuvos gyventojų

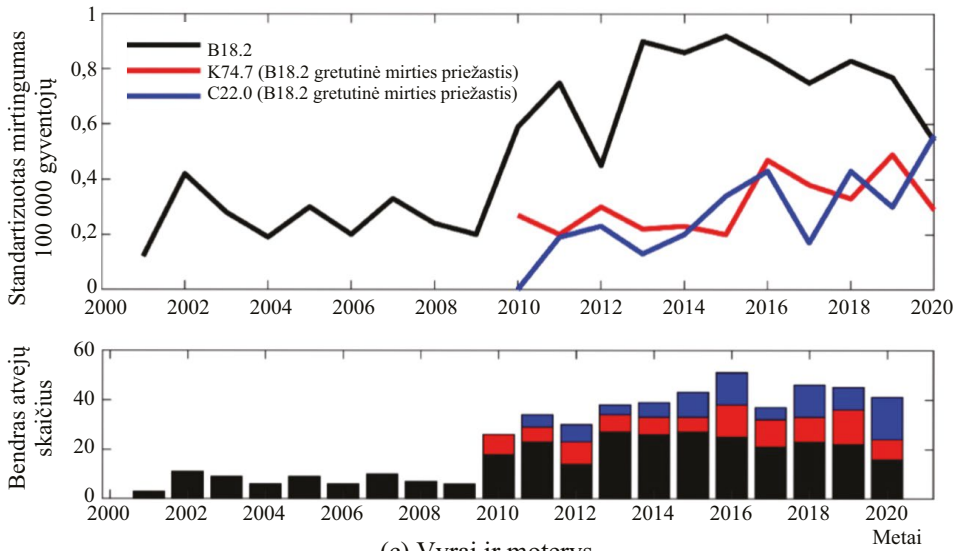
Metai	Kepenų ląstelių vėžys su lėtiniu hepatitu C (C22.0+B18.2)					
	Vyrai		Moterys		Iš viso	
	N	Mirtingumas 100 000	N	Mirtingumas 100 000	N	
2010	0	0	0	0	0	0
2011	3	0,28	2	0,12	5	0,19
2012	4	0,28	3	0,18	7	0,23
2013	3	0,24	1	0,04	4	0,13
2014	3	0,21	3	0,17	6	0,20
2015	7	0,60	3	0,15	10	0,34
2016	10	0,74	3	0,18	13	0,43
2017	2	0,18	3	0,17	5	0,17
2018	10	0,78	3	0,18	13	0,43
2019	6	0,54	3	0,16	9	0,30
2020	14	1,03	3	0,18	17	0,56



(a) Vyrų



(b) Moterys



(c) Vyrų ir moterų

3.3.1. pav. Pagal amžių standartizuotas mirtingumas nuo lėtinio virusinio hepatito C (B18.2), nepatikslintos kepenų cirozės, kaip pagrindinės mirties priežasties, su lėtiniu virusiniu hepatitu C, kaip gretutine mirties priežastimi (K74.6 + B18.2), ir kepenų ląstelių vėžio, kaip pagrindinės mirties priežasties, su lėtiniu virusiniu hepatitu C, kaip gretutine mirties priežastimi (C22.0 + B18.2), 100000 Lietuvos gyventojų: a) vyrų, b) moterų, c) vyrų ir moterų

Jungiamųjų taškų regresinės analizės duomenimis, nustatytas tik vienas moterų mirtingumo nuo lėtinio hepatito C, kaip pagrindinės mirties priežasties, lūžio taškas 2016 metais (3.3.4 lentelė). 2001–2016 metų laikotarpiu moterų mirtingumas nuo lėtinio hepatito C didėjo statistiškai reikšmingai po 8,8 proc. kasmet. 2016–2020 metų laikotarpiu moterų mirtingumas turėjo tendenciją mažėti, tačiau pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas. Per 2001–2020 metų laikotarpį vyrų mirtingumas nuo lėtinio hepatito C didėjo statistiškai reikšmingai po 10,8 proc. kasmet. Vyrų ir moterų mirtingumas nuo lėtinio hepatito C 2001–2020 metais didėjo po 8,6 proc. kasmet.

3.3.4 lentelė. Pagal amžių standartizuoto mirtingumo nuo lėtinio hepatito C (B18.2) vidutiniai kasmetiniai procentiniai pokyčiai (VKPP) lūžio taškų sąlygotais laikotarpiais ir per visą 2001–2020 metų laikotarpį

Lytis	Lūžio taško metai	1 laikotarpis		2 laikotarpis		Visas laikotarpis (2001–2020)
		Metai	VKPP (95 proc. PI)	Metai	VKPP (95 proc. PI)	VKPP (95 proc. PI)
Vyrai	–	–	–	–	–	10,8* (5,8–15,8)
Moterys	2016	2001–2016	8,8* (4,7–13,1)	2016–2020	–1,4 (–2,3–3,7)	6,9* (2,7–9,1)
Iš viso	–	–	–	–	–	8,6* (5,3–11,8)

*p < 0,05, VKPP – vidutiniai kasmetiniai procentiniai pokyčiai.

Per visą tyrimo laikotarpį (2010–2020 metus) nenustatyta statistiškai reikšmingų mirtingumo nuo nepatikslingos kepenų cirozės, kaip pagrindinės mirties priežasties, su lėtiniu hepatitu C, kaip gretutine mirties priežastimi, pokyčių (3.3.5 lentelė). Vyrų mirtingumas nuo kepenų ląstelių vėžio, kaip pagrindinės mirties priežasties, su lėtiniu hepatitu C, kaip gretutine mirties priežastimi, didėjo statistiškai reikšmingai po 15 proc. kasmet, o moterų mirtingumas statistiškai reikšmingai nekito (3.3.5 lentelė). Bendras mirtingumo pokytis nuo kepenų ląstelių vėžio su hepatitu C (11,3 proc. kasmet) taip pat buvo statistiškai reikšmingas.

3.3.5 lentelė. Pagal amžių standartizuoto mirtingumo nuo nepatikslingos kepenų cirozės, kaip pagrindinės mirties priežasties, su lėtiniu hepatitu C, kaip gretutine mirties priežastimi (K74.6 + B18.2) ir kepenų ląstelių vėžio, kaip pagrindinės mirties priežasties, su lėtiniu hepatitu C, kaip gretutine mirties priežastimi (C22.0 + B18.2), vidutiniai kasmetiniai procentiniai pokyčiai (VKPP) 2010–2020 metais

Mirties priežastis (ligos kodas)	Lytis	VPKK	95 proc. PI
K74.6 su B18.2	Vyrai	4,9	–1,5–11,8
	Moterys	9,4	–2,0–22,0
	Iš viso	6,1	–0,2–12,7
C22.0 su B18.2	Vyrai	15,0*	3,3–28,1
	Moterys	2,8	–3,6–9,7
	Iš viso	11,6*	2,6–21,5

*p < 0,05; VKPP – vidutiniai kasmetiniai procentiniai pokyčiai.

Taigi, per paskutinius dešimtmečius Lietuvos vyrų mirtingumas nuo lėtinio hepatito C ir kepenų ląstelių vėžio, kai hepatitas C nurodytas gretutine mirties priežastis, didėjo.

3.4. Sergančiųjų su hepatito C virusu susijusiomis kepenų ligomis medicininės dokumentacijos tyrimas

2018–2021 m. LSMUL Kauno klinikose apsilankiusių pacientų medicininės dokumentacijos analizė parodė, kad 262 pacientams (146 vyrams ir 116 moterų) buvo nustatyta kepenų cirozė. Iš jų 106 (40,5 proc.) pacientai buvo užsikrėtę HCV (3.4.1 lentelė). Daugiausia (57,9 proc.) HCV užsikrėtusių vyrų buvo nustatyta 50–59 metų amžiaus grupėje, o užsikrėtusių moterų dalis didėjo nuo jauniausios iki vyriausios amžiaus grupės.

3.4.1 lentelė. Hepatito C viruso infekcijos paplitimas tarp pacientų, sirgusių kepenų ciroze

Amžiaus grupės (metais)	Vyrai (N = 146)		Moterys (N = 116)		Iš viso (N = 262)	
	N	proc.	N	proc.	N	proc.
< 50	17	37,0	5	21,7*	22	31,9*
50–59	33	57,9**	17	37,0	50	48,5*
60–69	7	23,3	12	46,2	19	33,9
≥ 70	2	15,4	13	61,9*	15	44,1
Iš viso	59	40,4	47	40,5	106	40,5
p tarp amžiaus grupių	0,002		0,047		0,108	

*p < 0,05 tarp pažymėtų grupių (z testas su Bonferroni korekcija); **p<0,05 lyginant su kitomis amžiaus grupėmis (z testas su Bonferroni korekcija).

2018–2020 m. LSMUL Kauno klinikose 197 pacientams (148 vyrams ir 49 moterims) buvo diagnozuotas kepenų ląstelių vėžys (3.4.2 lentelė). HCV infekcija nustatyta 43,2 proc. vyrų ir 69,4 proc. moterų, sirgusių kepenų ląstelių vėžiu. Daugiausia HCV infekcija užsikrėtusių vyrų ir moterų buvo 50–59 metų amžiaus grupėje, atitinkamai 76,2 proc. ir 76,9 proc. Tarp vyresnio amžiaus vyrų HCV infekcijos paplitimas buvo daug mažesnis. HCV infekcijos paplitimas buvo panašus visose moterų amžiaus grupėse.

3.4.2 lentelė. Hepatito C viruso infekcijos paplitimas tarp pacientų, sirgusių kepenų ląstelių vėžiu

Amžiaus grupės (metais)	Vyrai (N = 148)		Moterys (N = 49)		Iš viso (N = 197)	
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
< 50	7	70,0	2	66,7	9	69,2
50–59	32	76,2*	10	76,9	42	76,4*
60–69	16	30,2	10	66,7	26	38,2*
≥ 70	9	20,9*	12	66,7	21	34,4
Iš viso	64	43,2	34	69,4	98	49,7
p tarp amžiaus grupių	< 0,001		0,925		< 0,001	

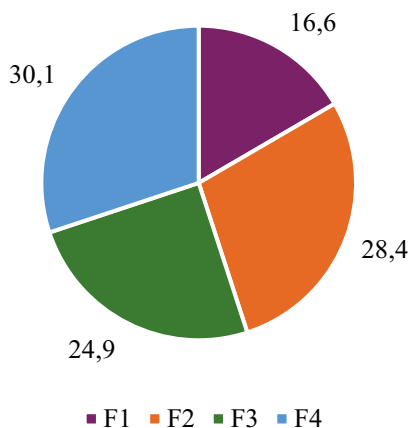
*p < 0,05 tarp pažymėtų grupių (z testas su Bonferroni korekcija).

2000–2021 m. LSMUL Kauno klinikose buvo atliktos 107 kepenų transplantacijos, tai yra 48,4 proc. iš 221 per tą patį laikotarpį Lietuvoje atliktos transplantacijos (3.4.3 lentelė). Vyrams kepenų transplantacijos buvo atliktos dažniau nei moterims, atitinkamai 70 (65,4 proc.) ir 37 (34,6 proc.). HCV infekcija užsikrėtusių pacientų dalis buvo 41,4 proc. tarp vyrų ir 27,3 proc. tarp moterų. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp amžiaus grupių nenustatyta.

3.4.3 lentelė. Hepatito C viruso infekcijos paplitimas tarp pacientų, kuriems atlikta kepenų transplantacija

Amžiaus grupės (metais)	Vyrai (N = 70)		Moterys (N = 37)		Iš viso (N = 107)	
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
< 50	12	40,0	2	15,4	14	32,6
50–59	16	43,2	4	33,3	20	40,8
60–69	1	33,3	3	42,9	4	40,0
Iš viso	29	41,4	9	27,3	38	36,9
p tarp amžiaus grupių	0,925		0,701		0,79	

Dalyvaujant „Respond“ tyrime, įvertintas pacientų, užsikrėtusių HCV ir apsilankiusių konsultacinėje poliklinikoje, skirstymas pagal kepenų fibrozės laipsnį (3.4.1 pav.). Beveik kas trečiam (30,1 proc.) pacientui buvo nustatyta dekompensuota kepenų cirozė (F4).



3.4.1 pav. Pacientų, užsikrėtusių hepatito C virusu ir apsilankiusių konsultacinėje poliklinikoje, skirstymas pagal kepenų fibrozės laipsnį (proc.)

Vertinant HCV genotipų paplitimą, nustatyta, kad GT1 buvo labiausiai paplitęs (69,7 proc.) (3.4.4 lentelė). GT1b potipis sudarė 74,3 proc. visų GT1 infekcijų. Antroje vietoje buvo GT3 (22,3 proc.). GT2 ir mišrūs GT nustatyti retai. GT4, 5 ir 6 tyrimo dalyviams nebuvo nustatyti.

3.4.4 lentelė. Pacientų, užsikrėtusių hepatito C virusu ir apsilankiusių konsultacinėje poliklinikoje, skirstymas pagal hepatito C viruso genotipus

Genotipai						
GT1 Visi potipiai N (proc.)	GT1 potipiai			GT2 N (proc.)	GT3 N (proc.)	Mišrūs GT N (proc.)
	GT1 potipis ne- nustatytas N (proc. nuo GT1)	GT1a N (proc. nuo GT1)	GT1b N (proc. nuo GT1)			
140 (69.7)	13 (9.3)	23 (16.4)	104 (74.3)	10 (5.0)	45 (22.3)	6 (3)

3.5. Antikūnų prieš hepatito C virusą paplitimas tarp Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centro pacientų ir galimi užsikrėtimo būdai

Ištyrus 13743 Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centro pacientų, teigiami anti-HCV tyrimo rezultatai gauti 292 (2,1 proc.) pacientams (3.5.1 lentelė). HCV antikūnų paplitimas buvo didesnis tarp vyrų nei moterų, atitinkamai 2,9 proc. ir 1,4 proc. Vyrams HCV antikūnai dažniausiai nustatyti 50–59 metų (4,0 proc.), 40–49 metų (3,8 proc.) ir 30–39 metų (3,8 proc.) amžiaus grupėse. Moterims HCV antikūnai dažniau buvo randami 50–59 metų

(2,1 proc.) ir 60–69 metų (1,8 proc.) amžiaus grupėse, tačiau atlikus porinius palyginimus skirtumai tarp atskirų amžiaus grupių nebuvo statistiškai reikšmingi.

3.5.1 lentelė. *Anti-HCV paplitimas tarp Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centro pacientų, atsižvelgiant į lytį ir amžių*

Amžiaus grupės (metais)	Vyrai (N = 6583)		Moterys (N = 7160)		Iš viso (N = 13743)		p tarp vyrų ir moterų
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.	
20–29	2	0,5*	1	0,3	3	0,4*	0,673
30–39	27	3,8	7	1,0	34	2,3	< 0,001
40–49	48	3,8**	9	0,9	57	2,6**	< 0,001
50–59	63	4,0***	38	2,1	101	3,0**	0,001
60–69	34	2,1	35	1,8	69	1,9	0,608
70–79	12	1,5	10	0,9	22	1,2	0,269
≥ 80	3	2,1	3	1,1	6	1,4	0,417
Iš viso	189	2,9	103	1,4	292	2,1	
p tarp amžiaus grupių	<0,001		0,025		<0,001		

*p < 0,05 lyginant su 30–39; 40–49; 50–59 metų amžiaus grupėmis (z testas su Bonferroni korekcija);

** p < 0,05 lyginant su 70–79 metų amžiaus grupėmis (z testas su Bonferroni korekcija);

***p < 0,05 lyginant su 60–69 ir 70–79 metų amžiaus grupėmis (z testas su Bonferroni korekcija).

Iš visų patikrintų pacientų 12689 (92,3 proc.) buvo gimę 1945–1994 metais, iš jų 284 (2,2 proc.) pacientams rasti HCV antikūnai. Tuo tarpu kitoje amžiaus grupėse iš 1054 ištirtų pacientų HCV antikūnai nustatyti tik 8 (0,8 proc.) pacientams (3.5.2 lentelė).

3.5.2 lentelė. *Anti-HCV paplitimas tarp 1945–1994 metais gimusių pacientų*

Gimimo metai	Vyrai			Moterys			Iš viso		
	Iš viso ištirta	Anti HCV+		Iš viso ištirta	Anti HCV+		Iš viso ištirta	Anti HCV+	
		N	Proc.		N	Proc.		N	Proc.
1945–1994	6108	186	3	6581	98	1,5	12689	284	2,2
Kita	475	3	0,6	579	5	0,9	1054	8	0,8
p tarp amžiaus grupių	0,002			0,226			0,001		

Anti-HCV+ – rasti antikūnai prieš HCV.

Atlikus atvejo ir kontrolės tyrimą galimiems užsikrėtimo HCV būdams nustatyti, konstatuota, kad infekcijos rizikos veiksniai buvo labiau paplitę tarp vyrų nei moterų, išskyrus kraujo donorystę iki 1993 metų, kuri buvo dažnesnė moterų grupėje (3.5.3 lentelė). Galimų rizikos veiksnių paplitimas buvo didesnis tarp tiriamųjų, kuriems nustatyti antikūnai prieš HCV, palyginti su tiriamaisiais, kuriems antikūnai nebuvo nustatyti. Tiriamųjų, kuriems buvo atliktas kraujo perpylimas iki 1993 metų, dalis buvo 5,3 karto didesnė tarp turinčių anti-HCV nei tarp neturinčių. Atvejo grupėje kraujo donorystės iki 1993 metų dažnis buvo 3,4 karto didesnis, o tatuiruočių – 4,8 karto didesnis nei kontrolinėje grupėje.

Įvertinus chirurginių intervencijų dažnį tarp atvejo ir kontrolės grupės tiriamųjų, nustatyta, kad chirurginės intervencijos buvo dažnesnės tarp neturinčių anti-HCV pacientų.

3.5.3 lentelė. Galimų hepatito C rizikos veiksnių paplitimas (proc.), atsižvelgiant į tai, ar buvo nustatyti antikūnai prieš hepatito C virusą

Rizikos veiksniai	Vyrai (N = 219)			Moterys (N = 201)			Iš viso (N = 420)		
	Anti-HCV+	Anti-HCV-	p	Anti-HCV+	Anti-HCV-	p	Anti-HCV+	Anti-HCV-	p
	N = 73	N = 146		N = 67	N = 134		N = 140	N = 280	
Kraujo perpylimas iki 1993 m.	13,7	2,1	0,001	20,9	4,5	0,001	17,1	3,2	< 0,001
Kraujo donorystė iki 1993 m.	46,6	15,1	< 0,001	29,9	7,5	< 0,001	38,6	11,4	< 0,001
Tatuiruotė	52,1	8,2	< 0,001	18,2	6,7	0,010	36,0	7,5	< 0,001
Endoskopija	41,7	50,7	0,210	59,7	56,7	0,686	50,4	53,6	0,535
Chirurginės intervencijos	65,8	71,2	0,407	50,7	67,3	0,024	58,6	69,3	0,029

Anti-HCV+ – antikūnai nustatyti; anti-HCV– - antikūnai nenustatyti.

Net 18,8 proc. anti-HCV turinčių tiriamųjų nurodė vartoję švirškčiamuosius narkotikus, o 25,0 proc. anti-HCV pozityvių tiriamųjų kalėjo ilgiau nei tris mėnesius. Vyrai vartojo švirškčiamuosius narkotikus 4,9 karto dažniau nei moterys. Be to, vyrai 4,8 karto dažniau nei moterys kalėjime praleido ilgiau nei tris mėnesius. Šių rizikos veiksnių nenustatyta tarp kontrolinės grupės tiriamųjų (3.5.4 lentelė).

3.5.4 lentelė. Švirškčiamųjų narkotikų vartojimo ir buvimo kalėjime dažnis (proc.) tarp tiriamųjų, kuriems buvo nustatyti anti-HCV

Rizikos veiksniai	Vyrai (N = 73)	Moterys (N = 67)	Iš viso (N = 140)
Švirškčiamieji narkotikai	30,1*	6,1	18,8
Kalėjimas ilgiau nei 3 mėn.	39,0*	8,2	25,0

*p < 0,001, palyginti su moterimis.

Vienaveiksnių logistinės regresijos analizė parodė, kad kraujo perpylimas iki 1993 m., kraujo donorystė iki 1993 m. ir tatuiruotės, atliktos neprofesionalioje studijoje, padidino anti-HCV nustatymo šansus statistiškai reikšmingai (3.5.5 lentelė). Endoskopijų atlikimas nebuvo susijęs su HCV infekcija. Chirurginės intervencijos buvo susijusios su mažesniais anti-HCV nustatymo šansais.

3.5.5 lentelė. Teigiamo anti-HCV testo šansų santykiai, atsižvelgiant į galimus rizikos veiksnius (vienaveiksnių logistinė regresinė analizė).

Rizikos veiksniai	Vienaveiksnių logistinė regresinė analizė		
	ŠS	95 proc. PI	p
Kraujo perpylimo nebuvo arba buvo po 1993 m.	1		
Kraujo perpylimas iki 1993 m.	6,62	2,96–14,80	< 0,001
Kraujo donoru nebuvo arba buvo po 1993 m.	1		
Kraujo donorystė iki 1993 m.	6,84	3,19–11,95	< 0,001
Tatuiruotės neturi	1		
Tatuiruotė, atlikta profesionalioje studijoje	1,87	0,77–4,58	0,169
Tatuiruotė, atlikta neprofesionalioje studijoje	17,99	7,89–41,03	< 0,001
Endoskopijos tyrimų neatlikta	1		
Endoskopijos tyrimų atlikta	0,89	0,59–1,35	0,583
Chirurginių intervencijų nebuvo	1		
Chirurginės intervencijos buvo	0,64	0,42–0,97	0,036

ŠS – šansų santykis; PI pasikliautinis intervalas.

Daugiaveiksnių logistinės regresijos analizė, apimanti visus aštuonis kintamuosius, parodė, kad HCV antikūnų nustatymo šansai tiriamiesiems, kuriems buvo atliktas kraujo perpylimas iki 1993 m., buvo 7,21 karto didesni, palyginti su tais, kuriems kraujo perpylimas nebuvo atliktas arba buvo atliktas vėliau (3.5.6 lentelė). HCV antikūnai dažniau buvo nustatyti tiriamiesiems, kurie buvo kraujo donorais iki 1993 m., palyginti su tais, kurie kraujo donorais visai nebuvo arba buvo vėliau (ŠS 6,89; 95 proc. PI 3,65–12,99). Tatuiruotė, atlikta neprofesionalioje studijoje didino anti-HCV nustatymo šansus 16,09

karto. Tarp tų, kuriems buvo atliktos chirurginės intervencijos, anti-HCV šansai buvo mažesni. Be to, teigiamo anti-HCV šansai mažėjo su amžiumi.

3.5.6 lentelė. *Teigiamo anti-HCV testo šansų santykiai, atsižvelgiant į galimus rizikos veiksnius (daugiaveiksni logistinė regresinė analizė)*

Rizikos veiksniai	Daugiaveiksni logistinė regresinė analizė*		
	ŠS	95 proc. PI	p
Kraujo perpylimas iki 1993 m.	7,21	2,90–17,91	< 0,001
Kraujo donorystė iki 1993 m.	6,89	3,65–12,99	< 0,001
Tatuiruotė, atlikta profesionalioje studijoje	1,37	0,53–3,55	0,524
Tatuiruotė, atlikta neprofesionalioje studijoje	16,09	6,68–38,74	< 0,001
Endoskopijos	0,96	0,58–1,57	0,863
Chirurginės intervencijos	0,59	0,35–0,97	0,039
Lytis	0,62	0,37–1,02	0,064
Amžius**	0,96	0,94–0,98	0,001

* Įtraukti visi aštuoni kintamieji; ** teigiamo anti-HCV testo šansų pokytis per vienerius metus; ŠS – šansų santykis; PI pasikliautinis intervalas.

Taigi, kraujo perpylimas ir kraujo donorystė iki 1993 metų bei tatuiruočių atlikimas neprofesionalioje studijoje buvo galimi užsikrėtimo hepatito C virusu rizikos veiksniai. Be to, beveik kas penktas infekuotasis vartojo švirškščiamuosius narkotikus ir kas ketvirtas kalėjo ilgiau nei 3 mėnesius.

3.6. Hepatito C patikros programos Lietuvoje pirmųjų metų rezultatai

Pirmaisiais hepatito C patikros programos metais (nuo 2022 m. gegužės 5 d. iki 2023 m. balandžio 30 d.) anti-HCV buvo ištirti 790084 Lietuvos gyventojams, 330479 vyrams ir 459614 moterų, atitinkamai 41,9 proc. ir 58,1 proc. (3.6.1 lentelė). 1945–1994 m. gimimo kohortoje ištirtų vyrų buvo 327119 (41,8 proc.), moterų 456256 (58,2 proc.). Rizikos grupėje HCV antikūnai ištirti 3351 vyrui ir 3358 moterims.

3.6.1 lentelė. Pirmaisiais hepatito C patikros programos metais iširtų asmenų skaičius 1945–1994 metų gimimo kohortoje ir rizikos grupėje pagal amžių ir lytį

Lytis	Gimimo metai										Iš viso
	1925–1934	1935–1944	1945–1954	1955–1964	1965–1974	1975–1984	1985–1994	>1994			
1945–1994 m. gimimo kohorta											
Vyrai	-	-	49286	85774	82995	66095	42969	-	-	327119	
Moterys	-	-	87167	125967	109345	69689	64088	-	-	456256	
Iš viso	-	-	136453	211741	192340	135784	107057	-	-	783375	
Rizikos grupė											
Vyrai	4	28	447	732	853	748	488	51	51	3351	
Moterys	10	59	728	924	767	420	395	55	55	3358	
Iš viso	14	87	1175	1656	1620	1168	883	106	106	6709	
1945–1994 m. gimimo kohorta ir rizikos grupė											
Vyrai	4	28	49733	86506	83848	66843	43457	51	51	330470	
Moterys	10	59	87895	126891	110112	70109	64483	55	55	459614	
Iš viso	14	87	137628	213397	193960	136952	107940	106	106	790084	

Anti-HCV nustatyti 11943 (1,5 proc.) gyventojams (3.6.2 lentelė). Anti-kūnų paplitimas buvo didesnis tarp vyrų nei moterų, atitinkamai 1,9 proc. ir 1,2 proc. Jis skyrėsi visose amžiaus grupėse. Nustatyta, kad 1945–1994 metų gimimo kohortoje anti-HCV paplitimas buvo 1,3 proc., atitinkamai 1,6 proc. tarp vyrų ir 1,0 proc. tarp moterų. Tuo tarpu rizikos grupėje anti-HCV nustatyti beveik 30 kartų dažniau – 32,3 proc. vyrų ir 29,9 proc. moterų.

3.6.2 lentelė. Anit-HCV paplitimas 1945–1994 m. gimimo kohortoje ir rizikos grupėje pagal amžių ir lytį

Lytis	Gimimo metai							Iš viso
	1935–1944	1945–1954	1955–1964	1965–1974	1975–1984	1985–1994	>1994	
1945–1994 m. gimimo kohorta								
Vyrai N (proc.)	-	588 (1,2)	1334* (1,6)	1590* ^a (1,9)	1220* ^a (1,8)	491* (1,1)	-	5223 (1,6)
Moterys N (proc.)	-	946 (1,1)	1419 (1,1)	1219 (1,1)	675 (1,0)	374 (0,6)	-	4633 (1,0)
Iš viso N (proc.)	-	1534 (1,1)	2753 (1,3)	2809* (1,5)	1895 (1,4)	865 (0,8)	-	9856 (1,3)
Rizikos grupė								
Vyrai N (proc.)	2 (7,1)	117 (26,2)	256 (35,0)	300 (35,2)	250 (33,4)	147 (30,1)	11* (21,6)	1083 (32,3)
Moterys N (proc.)	4 (6,8)	159 (21,8)	288 (31,2)	248 (32,3)	149 (35,5)	153 (38,7)	³ (5,5)	1004 (29,9)
Iš viso N (proc.)	6 (6,9)	276 (23,5)	544 (32,9)	548 (33,8)	399 (34,2)	300 (34,0)	14 (13,2)	2087 (31,1)
1945–1994 m. gimimo kohorta ir rizikos grupė								
Vyrai N (proc.)	2 (7,1)	705 (1,4)	1590* (1,8)	1890* (2,3)	1470* (2,2)	638* (1,5)	11* (21,6)	6306 (1,9)
Moterys N (proc.)	4 (6,8)	1105 (1,3)	1707 (1,3)	1467 (1,3)	824 (1,2)	527 (0,8)	3 (5,5)	5637 (1,2)
Iš viso N (proc.)	6 (6,9)	1810 (1,3)	3297 (1,5)	3357* (1,7)	2294* (1,7)	1165 (1,1)	14 (13,2)	11943 (1,5)

* p < 0,001 palyginti su moterimis; ^a p < 0,05, palyginti su kitomis amžiaus grupėmis.

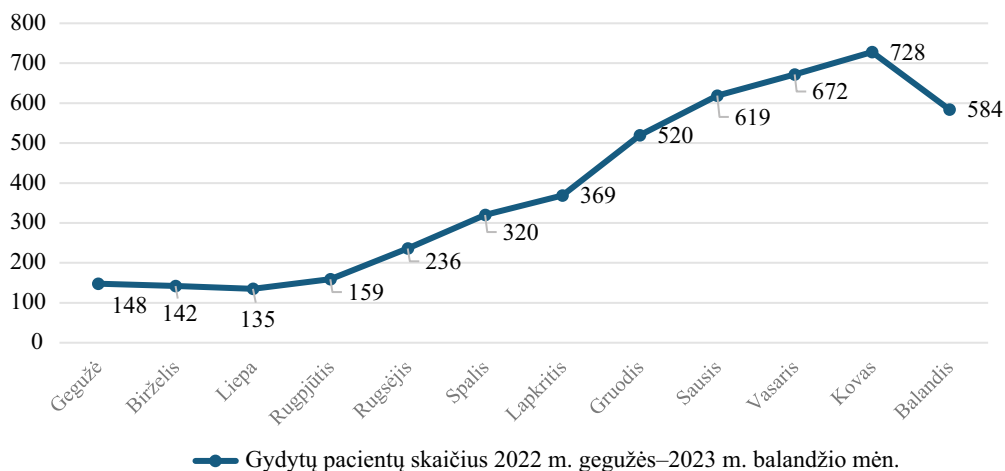
Anti-HCV paplitimas dešimtyje Lietuvos apskričių svyravo nuo 1,2 proc. Telšių apskrityje iki 1,9 proc. Klaipėdos apskrityje (3.6.3 lentelė).

3.6.3 lentelė. Ištirtų asmenų skaičius ir anti-HCV paplitimas Lietuvos apskrityse

Apskritis	Ištirtų asmenų skaičius	Turinčių anti-HCV asmenų skaičius	Anti-HCV paplitimas (proc.)
Alytus	25708	370	1,4
Kaunas	182645	2745	1,5
Klaipėda	94638	1792	1,9*
Marijampolė	37344	538	1,4
Panevėžys	59904	732	1,2
Šiauliai	88723	1277	1,4
Tauragė	30083	515	1,7
Telšiai	37422	460	1,2
Utena	27536	444	1,6
Vilnius	205145	3027	1,5

*p < 0,001, palyginti su kitomis apskritimis

Iš viso pirmaisiais patikros metais gydyti 4632 pacientai. Per mėnesį gydytų pacientų skaičius nuo 2022 metų gegužės mėnesio iki 2023 metų kovo mėnesio išaugo 4,9 karto, tai yra nuo 148 iki 728 (3.6.1 pav.).



3.6.1. pav. Gydytų pacientų skaičius pirmaisiais patikros metais (2022 m. gegužės mėn.–2023 m. balandžio mėn.)

Taigi, pirmaisiais hepatito C patikros metais šeimos gydytojai aktyviai siuntė pacientus patikrinti dėl hepatito C antikūnų. Patikrinta beveik

44 proc. tikslinės populiacijos, kurią sudarė 1,8 milijono gyventojų, gimusių 1945-1994 metais. Anti-HCV paplitimas gimimo kohortoje buvo beveik 30 kartų mažesnis nei rizikos grupėje, atitinkamai 1,3 proc. ir 31,1 proc. Ženkliai išaugo kas mėnesį tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais gydomų pacientų skaičius.

3.7. Hepatito C eliminavimo iki 2030 metų galimybių vertinimas

Vertinant hepatito C eliminavimo iki 2030 metų galimybes, buvo sukurti trys scenarijai. Strategijų palyginimas pateiktas 3.7.1 lentelėje.

1. Situacija, buvusi iki 2022 metų

Šis scenarijus apibūdina situaciją Lietuvoje iki hepatito C patikros programos įvedimo. Daroma prielaida, kad niekas nesikeis iki 2030 metų. Naujai diagnozuotų užsikrėtusių HCV žmonių skaičius nedidės. Pagal šį scenarijų būtų taikomi kepenų fibrozės apribojimai, leidžiantys gydyti pacientus, turinčius tik F2 ir aukštesnio lygio fibrozę, o gydymas būtų taikomas 15–74 metų pacientams.

Pagal šį scenarijų, apskaičiuota, kad 2022 metų pradžioje būtų 21400 HCV infekcijos atvejų, iš kurių tik 43 proc. (9300) būtų diagnozuota iki 2030 metų. Iš viso būtų gydomi tik 7 proc. užsikrėtusių pacientų. 2021 metais būtų įvykę 90 su kepenų ligomis susijusių mirčių ir būtų nustatyta 70 kepenų ląstelių vėžio atvejų.

2. Patikros programos įvedimas

Šiame scenarijuje atsižvelgiama į hepatito C patikros programos įvedimą nuo 2022 metų gegužės 5 dienos. Šios programos duomenimis, anti-HCV paplitimas tarp tirtų asmenų buvo 1,51 proc. Būtų diagnozuota daugiau užsikrėtusių HCV asmenų. Tačiau buvo daroma prielaida, kad bus taikomi kepenų fibrozės apribojimai, suteikiant galimybę gydytis tik F2 ir aukštesnio lygio fibrozę turintiems pacientams, o gydymas taikomas 15–74 metų pacientams.

Įgyvendinus Nacionalinę hepatito C patikros programą, patikrintų asmenų skaičius išaugo iki 460250 2022 metais ir 851380 2023 metais (3.7.1 lentelė). Padidėjus patikrų skaičiui, 2022 metais Lietuvoje diagnozuota 4360 naujų viremijos atvejų, o 2023 metais – 7410. Atitinkamai, 2022 metais gydyta 1570 pacientų, o 2023 metais – 3700 (3.7.1 lentelė). Remiantis šiomis prielaidomis, apskaičiuota, kad 2022 metų pradžioje šalyje buvo 20400 HCV infekuotų gyventojų, kurių skaičius 2023 metų pradžioje sumažėjo iki 18900. HCV patikros programa sudarė galimybes 2022 metais diagnozuoti 61 proc. (12500) užsikrėtusiųjų, o 2023 metais – 96 proc. (18100). Apskaičiuota, kad iki 2022 m. buvo gydomi 8 proc. (1600) užsikrėtusių gyventojų, o 2023 metais jų skaičius išaugo iki 13 proc. (2400). Jei gydomų pacientų skaičius nediėtų po 2023 metų, iki 2030 metų išliktų 12600 infekuotų gyventojų, iš kurių

98 proc. (12300) būtų diagnozuota ir 4 proc. (460) būtų gydomi. Palyginti su pirmąja strategija, būtų papildomai išvengta 1 naujos infekcijos, 100 mirčių, susijusių su kepenų ligomis, 80 naujų dekompenсуotos cirozės atvejų ir 100 naujų kepenų ląstelių vėžio atvejų (3.7.1–3.7.4 pav.).

3. Hepatito C eliminavimo tikslų pasiekimas

Pagal šį scenarijų turėtų būti pasiekti PSO nustatyti hepatito C eliminavimo Lietuvoje tikslai iki 2030 metų. Kad pasiektų šiuos tikslus, šalis turi įgyvendinti daugiau intervencijų, kuriomis būtų galima 80 proc. sumažinti naujų infekcijų ir 65 proc. su kepenimis susijusių mirčių skaičių, palyginti su 2015 metais. Taip pat būtina iki 90 proc. padidinti diagnozavimo aprėptį ir užtikrinti, kad 80 proc. diagnozuotų asmenų gautų gydymą. Visi kepenų fibrozės apribojimai gydymui turėtų būti panaikinti ir iki 84 metų amžiaus praplėstos gydomų asmenų amžiaus ribos. Be to, turėtų ženkliai padidėti gydomų pacientų skaičius.

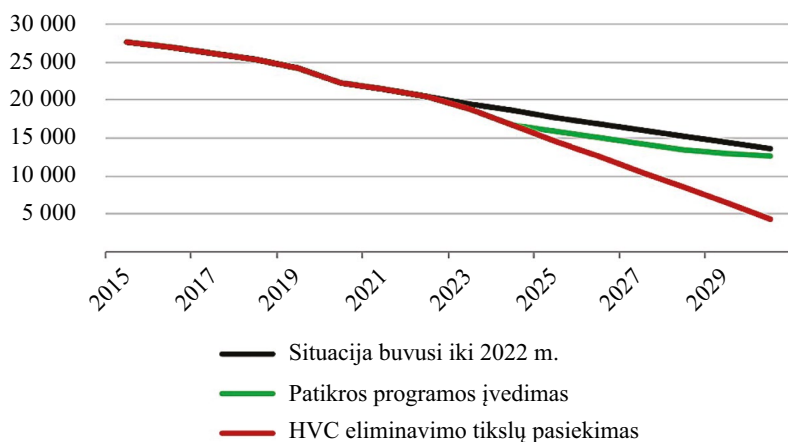
PSO eliminavimo tikslai Lietuvoje būtų pasiekti iki 2030 metų patikrinus 491760 gyventojų (3.7.1 lentelė). Be to, nuo 2024 iki 2030 metų kasmet turėtų būti gydoma 2180 pacientų, o 500 pacientų kasmet naujai diagnozuojama (3.7.1 lentelė). Norint pasiekti hepatito C eliminavimo tikslus, gydymo ribojimas dėl kepenų fibrozės stadijos turėtų būti panaikintas, kad būtų įtraukti F0 ir F1 pacientai. Jei visos šios priemonės būtų įgyvendintos, 2030 metų pradžioje išliktų 4380 infekuotų asmenų. Palyginti su pirmuoju scenarijumi, būtų išvengta 1000 naujų HCV infekcijos atvejų, 150 mirčių, susijusių su kepenų ligomis, 90 naujų dekompenсуotos cirozės atvejų ir 110 kepenų ląstelių vėžio atvejų (3.7.1–3.7.4 pav.).

3.7.1 lentelė. Hepatito C eliminavimo scenarijų charakteristika

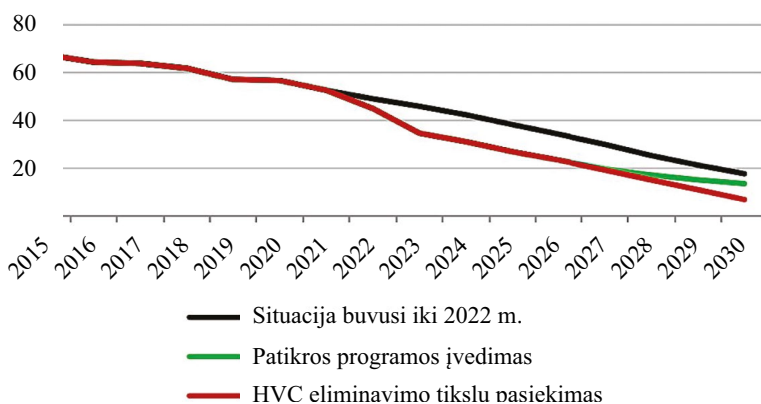
Scenarijai	2020	2022	2023	2024	2025	2030
Gydomų pacientų skaičius						
Situacija buvusi iki 2022 m.	930	960	960	960	960	960
Patikros programos įvedimas	930	1570	3700	960	960	960
Hepatito C eliminavimo tikslų pasiekimas	930	1570	3700	2180	2180	2180
Naujai diagnozuoti viremijos atvejai						
Situacija buvusi iki 2022 m.	1520	1920	1920	1920	1920	1920
Patikros programos įvedimas	930	4360	7410	960	960	960
Hepatito C eliminavimo tikslų pasiekimas	930	4360	7410	500	500	500
Kepenų fibrozės stadija, kai skiriamas gydymas						
Situacija buvusi iki 2022 m.	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2
Patikros programos įvedimas	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2
Hepatito C eliminavimo tikslų pasiekimas	≥F2	≥F2	≥F2	≥F0	≥F0	≥F0

Scenarijai	2020	2022	2023	2024	2025	2030
Asmenų, kuriems atliktas anti-HCV tyrimas						
Patikros programos įvedimas		460250	851380			
Hepatito C eliminavimo tikslų pasiekimas		460250	851380	488370	740	270
Nauji lėtinio hepatito C atvejai*						
Patikros programos įvedimas	610	580	570	560	550	500
Hepatito C eliminavimo tikslų pasiekimas	610	580	570	520	450	160
Gydomų pacientų amžiaus ribos						
Patikros programos įvedimas	15–74	15–74	15–74	15–74	15–74	15–74
Hepatito C eliminavimo tikslų pasiekimas	15–74	15–74	15–74	15–84	15–84	15–84
Gydymo veiksmingumas	99%	99%	99%	99%	99%	99%

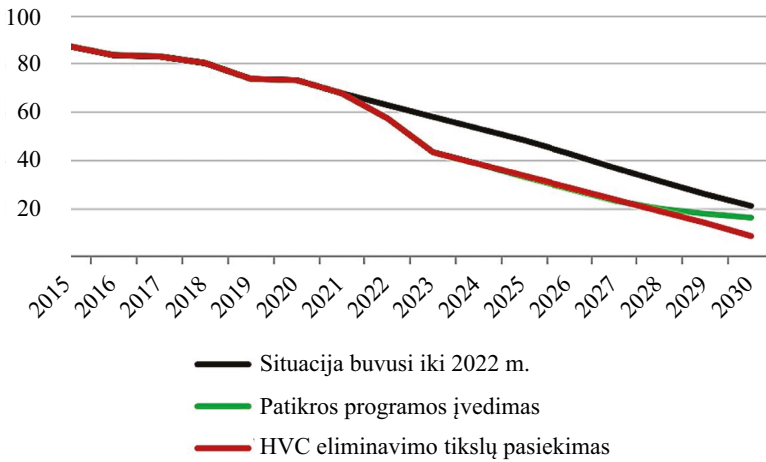
*suskaiciuota modeliui



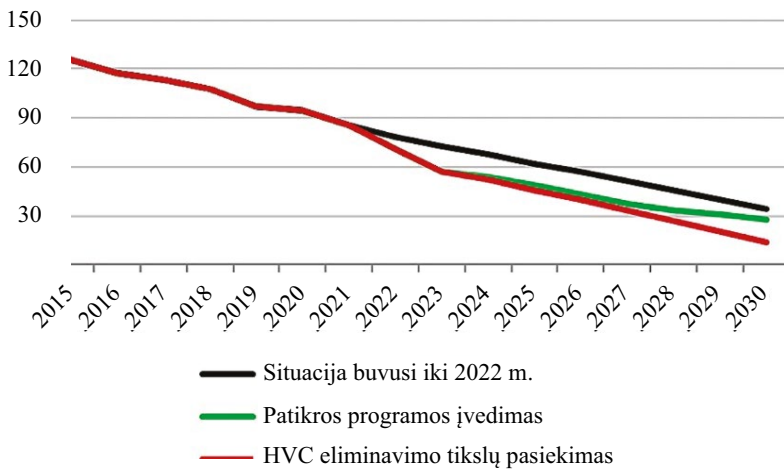
3.7.1 pav. Užsikrėtusių hepatito C virusu (nustatyta viremija) žmonių skaičius Lietuvoje pagal skirtingus prognozavimo modelius



3.7.2 pav. Dekompensuotos kepenų cirozės atvejų skaičius Lietuvoje pagal skirtingus prognozavimo modelius



3.7.3 pav. Kepenų ląstelių vėžio atvejų skaičius Lietuvoje pagal skirtingus prognozavimo modelius



3.7.4 pav. Su HCV susijusių mirčių skaičius Lietuvoje pagal skirtingus prognozavimo modelius

Taigi, scenarijų modeliavimas, taikant Markovo ligos progresavimo modelį, patvirtino, kad Lietuvoje pradėjus gydyti visus hepatito C virusu užsikrėtusius pacientus nepriklausomai nuo fibrozės stadijos ir padidinus gydymo apimtį būtų galima iki 2030 metų pasiekti PSO iškeltus hepatito C eliminavimo tikslus.

REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame darbe analizuojama dviejų plačiai paplitusių ir labiausiai su virškinimo trakto patologija susijusių infekcijų, *Helicobacter pylori* ir hepatito C viruso, epidemiologinė situacija Lietuvoje. Informacija apie epidemiologinę situaciją yra svarbi, planuojant infekcijų prevencines ir kontrolės priemones bei vertinant tų priemonių įgyvendinimą ir efektyvumą.

Disertaciniame darbe pateikiamas IgG antikūnų prieš *H. pylori* bakteriją paplitimas atsitiktinai atrinktų Kauno miesto 25-64 metų gyventojų kraujo serume. Antikūnai nustatyti didelei daliai tiriamųjų – 66 proc. vyrų ir 59,3 proc. moterų. Jie dažniau rasti vyresnio nei jaunesnio amžiaus žmonėms. Iki šiol Lietuvoje nebuvo duomenų apie *H. pylori* paplitimą bendroje populiacijoje. Be to, tyrimai specifinėse populiacijose atlikti gana seniai. 1999 metais ištyrus kraujo donorus, *H. pylori* infekcija nustatyta beveik 80 proc. tiriamųjų [188]. 2006 metais atliktame tyrime *H. pylori* bakterija buvo užsikrėtę 70 proc. Lietuvos vyresnių nei 55 metų pacientų, kuriems pasireiškė dispepsijos simptomai [14].

Epidemiologinių duomenų apie *H. pylori* paplitimą trūksta ir kaimyninėse šalyse bei visame Rytų ir Vidurio Europos regione. 2008–2009 metais ištirti 3564 atsitiktinai atrinkti Latvijos gyventojai [49]. *H. pylori* antikūnų paplitimas buvo 79 proc. Kaip ir mūsų tyrime, Latvijoje *H. pylori* antikūnai buvo rečiau nustatyti jaunesnio nei vyresnio amžiaus žmonėms – 64 proc. jaunesnių nei 30 metų tiriamųjų ir daugiau nei 80 proc. tiriamųjų virš 50 metų kraujo serume [49]. Estijos Tartu gyventojų populiacijoje *H. pylori* antikūnų paplitimas buvo 69 proc. [189]. 2018 metais Estijoje atliktame pacientų, kuriems taikytas operacinis nutukimo gydymas, tyrime, *H. pylori* infekcija nustatyta 64,7 proc. pacientų [190]. *H. pylori* antikūnai rasti 28,9 proc. Magdeburgo (Vokietija) kraujo donorų [191] ir 35,8 proc. dispepsija sergančių pacientų Lenkijoje [192]. Kito tyrimo duomenimis, Lenkijoje *H. pylori* infekcija buvo užsikrėtę 78,5 proc. atsitiktinai atrinktų Liublino gyventojų [50]. Rusijos miestuose, Maskvoje ir Kazanėje, *H. pylori* antikūnų paplitimas buvo 53 proc., kuris didėjo su amžiumi nuo 44,1 proc. 18–24 metų amžiaus grupėje iki 66,6 proc. tarp vyresnių nei 60 metų gyventojų [9].

Kaune *H. pylori* antikūnai statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatyti vidurinę ir žemesnę išsilavinimą turintiems tiriamiesiems, palyginti su aukštesniojo ir aukštojo išsilavinimo gyventojais. Kiti tyrimai taip pat nustatė, kad *H. pylori* infekcija yra dažniau paplitusi tarp žemesnio nei aukštesnio išsilavinimo tiriamųjų [56,58].

Nustatyta, kad užsikrėtimas *H. pylori* priklauso nuo sanitarinių-higieninių sąlygų ir geriamo vandens kokybės, ypač vaikystėje [17,18,62]. Mūsų tyrimo

duomenimis, tie tiriamieji, kurių namuose vaikystėje nebuvo karšto vandens ir vandentiekio, dažniau buvo užsikrėtę *H. pylori* nei tie, kurių gyvenimo sąlygos labiau atitiko higienos normas.

Iki mūsų tyrimo 29,5 proc. respondentų jau buvo atliktas *H. pylori* antikūnų tyrimas ir 15 proc., tai yra daugiau nei pusei, jie buvo nustatyti. Vaistus *H. pylori* infekcijos išnaikinimui vartojo 84,6 proc. tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo rasti antikūnai. Daugiau nei pusei (58,3 proc.) vartojusiųjų vaistus *H. pylori* IgG antikūnai vėl nustatyti mūsų tyrime. Galimi keli šio fakto paaiškinimai. IgG antikūnai po bakterijos išnaikinimo kraujo serume išlieka ilgesnį laiką. Kokybiniai testai būna teigiami net iki 3 metų po sėkmingo gydymo, o antikūnų kiekis reikšmingai nesumažėja iki 6–12 mėnesių po gydymo [193]. Mūsų tyrime moterims, vartojusioms vaistus *H. pylori* infekcijai išnaikinti ne seniau nei prieš dvejus metus, antikūnai rasti dažniau nei toms, kurios gėrė vaistus prieš 5 metus ar seniau. Dabartinėse Maastrichto V/Florencijos *H. pylori* infekcijos valdymo gairėse [194], kurios naudojamos Europos šalyse, ir JAV rekomendacijose [195] *H. pylori* išnaikinimui nustatyti rekomenduojama atlikti neinvazinį šlapalo kvėpavimo testą (tinkamiausias metodas) arba monokloninio antigeno tyrimą išmatose (alternatyvus metodas). Bakterijos išnaikinimo patvirtinimui gali būti naudojami ir invaziniai tyrimo metodai, tokie kaip histologinis tyrimas ar biopsijos mėginio pasėlis, tačiau jie yra brangūs ir mažiau priimtini pacientams [196]. Greitasis ureazės testas nerekomenduojamas *H. pylori* išnaikinimui įvertinti ankstyvuojau laikotarpiu po gydymo, tačiau gali būti naudojamas praėjus 2 mėnesiams. Serologinis tyrimas, kuris buvo taikytas mūsų tyrime, išnaikinimo patvirtinimui nerekomenduojamas, nebent taikomas praėjus bent 6–12 mėnesių po gydymo.

Kitas paaiškinimas, kodėl vaistus vartojusiems tiriamiesiems buvo rasti *H. pylori* IgG antikūnai, gali būti nepakankamas bakterijos išnaikinimas. Gydymo veiksmingumas turėtų būtų 90 proc., bet dėl didėjančio bakterijos atsparumo antibiotikams jis ne visada pasiekiamas [15,194]. Jei infekcija atsinaujina per pirmus metus po gydymo, dažniausiai to priežastis būna nepakankamas išgydymas, kai infekcija nėra pilnai išnaikinama, o tik prislopinama [67]. Todėl didėjančio atsparumo antibiotikams eroje būtina po gydymo tiksliai įvertinti *H. pylori* infekcijos aktyvumą. Daugumos testų diagnostikos rezultatai yra prastesni klinikinėse situacijose, kai bakterijų tankis būna labai sumažėjęs dėl antibiotikų ir skrandžio rūgštingumą mažinančių preparatų vartojimo [197].

Negalima atmesti ir reinfekcijos galimybes. Skirtingais tyrimais nustatytas suaugusiųjų pakartotinio užsikrėtimo dažnis paprastai svyravo nuo 0 iki 23,4 proc. ir priklausė nuo infekcijos paplitimo regione [20]. Ankstesnio Lietuvoje atlikto tyrimo duomenimis, per $8,9 \pm 1,0$ metų stebėjimo laikotarpį pakartotinis užsikrėtimas nustatytas beveik 30 proc. išgydytų opalige sirgusių

tiriamųjų [198]. Metinis užsikrėtimo dažnis buvo 3,36 proc. To priežastimi gali būti didelis *H. pylori* paplitimas tarp Lietuvos gyventojų ir infekcijos perdavimas tarp šeimos narių [199].

Nemaža dalis Kauno miesto tiriamųjų turėjo nusiskundimų virškinimo trakto veikla, tokių kaip rėmens graužimas, vidurių užkietėjimas arba viduriavimas, skrandžio skausmai ir kita. Nenustatyta statistiškai reikšmingų ryšių tarp *H. pylori* IgG antikūnų paplitimo ir dispepsinių nusiskundimų. Dispepsiniai simptomai yra labai paplitę tarp gyventojų. Jų etiologija yra įvairi ir sudėtinga. Daliai pacientų dispepsijos simptomai gali kilti dėl *H. pylori* infekcijos. Kai kurie populiaciniai tyrimai nustatė, kad dispepsija sergantiems pacientams *H. pylori* aptinkama dažniau nei sveikiesiems [200,201]. Tačiau nemažai tyrimų nerado ryšio tarp infekuotumo *H. pylori* ir dispepsinių simptomų atsiradimo [56,202,203].

Kitas *H. pylori* antikūnų tyrimas buvo atliktas tarp LSMU studentų. Kadangi tai buvo jau ketvirtas panašaus pobūdžio tyrimas, buvo galima palyginti užsikrėtimo pokyčius. Tyrimo duomenimis, antikūnų prieš *H. pylori* paplitimas tarp LSMU studentų per pastaruosius 25 metus sumažėjo nuo 51,7 proc. 1995 metais iki 14,2 proc. 2020 metais. *H. pylori* paplitimo tyrimų tarp jauno amžiaus žmonių ir ypač tokių kaip mūsų ilgalaikių atlikta labai mažai. Atlikus medicinos studentų tyrimą Rumunijoje, *H. pylori* antikūnai rasti 25,3 proc. [204], o tarp Austrijos studentų medikų jų dažnis buvo 10 proc. [205]. Lenkijoje *H. pylori* paplitimas tarp vidurinių mokyklų moksleivių buvo 23,6 proc. [206], tarp Saudo Arabijos medicinos studentų – 35 proc. [207], tarp Jemeno medicinos studentų – 68 proc. [208].

Tyrimų duomenimis, *H. pylori* paplitimas įvairiose šalyse mažėja. Estijos vaikų populiacijoje *H. pylori* paplitimas buvo 42 proc. 1991 metais ir 28,1 proc. 2002 metais [209]. Tyrimas atskleidė sparčiai mažėjantį *H. pylori* infekcijos paplitimą tarp Japonijos vaikų ir paauglių per pastaruosius tris dešimtmečius [210]. Per pastaruosius 20 metų Vengrijoje jis sumažėjo nuo 63,6 proc. iki 32 proc. [56], o Čekijos Respublikoje – nuo 41,7 proc. 2001 metais iki 23,5 proc. 2011 metais [211]. Ši *H. pylori* paplitimo mažėjimo tendencija yra siejama su socialinių ir ekonominių sąlygų gerėjimu, sveikesne sanitarine-higienine aplinka, geresniais higienos įgūdžiais, didesniu gyventojų informuotumu ir kitomis priežastimis [1].

Reikšmingų dispepsijos simptomų paplitimo ir intensyvumo skirtumų tarp *H. pylori* teigiamų ir neigiamų studentų neradome. Reikia pastebėti, kad simptomų intensyvumas buvo gana mažas (1–2 balai), o tai reiškia, kad simptomai buvo labiau atsitiktiniai. Galimai, tai ir yra priežastis, kodėl nebuvo skirtumų tarp *H. pylori* teigiamų ir neigiamų grupių.

Šalyse, kuriose yra didelis skrandžio vėžio paplitimas, *H. pylori* išnaikimas laikomas pagrindine vėžio prevencijos strategija [212,213]. Atlikta at-

sitiktinių imčių klinikinių tyrimų sisteminė apžvalga ir metaanalizė nustatė, kad *H. pylori* išnaikinimas sumažina sveikų asmenų sergamumą skrandžio vėžiu Rytų Azijos šalyse [213]. Taivane atlikto tyrimo duomenimis, gyventojų patikra, taikant *H. pylori* antigeno tyrimą išmatose kartu su slapto kraujavimo testu dėl storžarnių vėžio ir infekuotų žmonių, kurių buvo 38,5 proc., gydymas, buvo efektyvus, mažinant naujų skrandžio vėžio atvejų atsiradimą [214]. Atlikus kaštų efektyvumo analizę, nustatyta, kad populiacinė *H. pylori* išnaikinimo strategija būtų optimali ir ekonomiška nacionalinė skrandžio vėžio pirminės prevencijos programa Japonijoje, pakeičianti dabartinę antrinės prevencijos strategiją, tai yra kas dvejus metus atliekamą endoskopinę gyventojų patikrą [215]. Pagal Maastrichto V/Florencijos *H. pylori* infekcijos valdymo gaires ir JAV rekomendacijas visi asmenys, kuriems nustatoma aktyvi infekcija, turėtų būti gydomi [194,195]. Visi pacientai, kuriems yra nenustatyta dispepsijos priežastis, turėtų būti ištirti dėl *H. pylori* infekcijos. Taip pat turėtų būti ištirti žmonės, kurių artimi giminės sirgo skrandžio vėžiu. Visiems pacientams, gydytiems dėl *H. pylori*, būtina atlikti tyrimus, patvirtinančius bakterijos išnaikinimą [194,195].

Kita disertacinio darbo dalis buvo skirta HCV infekcijos epidemiologinės situacijos įvertinimui, kuris yra svarbus, siekiant parengti nacionalinę HCV infekcijos eliminavimo strategiją. Modeliuojant strategijų rezultatus ir jų kaštų efektyvumą, reikia turėti duomenų apie HCV infekcijos paplitimą populiacijoje ir rizikos grupėse, naujų atvejų atsiradimą, infekuotų asmenų diagnostiką, gydymo apimtis bei kitus rodiklius. Šiame darbe analizuojamos su HCV susijusio mirtingumo tendencijos ir įvertintas HCV paplitimas tarp pacientų, sirgusių kepenų ciroze ir kepenų ląstelių vėžiu bei tarp pacientų, kuriems buvo atlikta kepenų transplantacija. Be to, pateikiami Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centre atliktos anti-HCV patikros ir pirmų nacionalinės patikros metų duomenys. Šie duomenys panaudoti, modeliuojant PSO iškeltų HCV eliminavimo tikslų pasiekimo iki 2030 metų galimybes ir HCV sukeltų sveikatos problemų pokyčius.

Išanalizavus su HCV infekcija susijusio mirtingumo pokyčius Lietuvoje per dešimt metų (2001-2020 metais), nustatyta, kad mirtingumas nuo lėtinio hepatito C, kaip pagrindinės mirties priežasties, didėjo nuo 2001 iki 2015 metų. Vėliau jis palaipsniui mažėjo, pasiekdamas 0,54/100000 gyventojų 2020 metais. Tačiau paskutinių metų pokyčius sunku interpretuoti dėl mirčių priežasčių perskirstymo ir kodavimo problemų, susijusių su COVID-19 pandemijos pradžia. Mirtingumo nuo lėtinio hepatito C mažėjimas stebimas ir tarptautiniu mastu. Jis sumažėjo nuo 5/100000 gyventojų 2020 metais iki 3/100000 gyventojų 2022 metais [21]. Tačiau Polaris observatorijos atlikto modeliavimo duomenimis, jei nebus imtasi papildomų HCV eliminavimo priemonių, 2030 metais pasaulyje mirčių nuo kepenų ligų skaičius

bus 13 proc. didesnis nei 2020 metais, atitinkamai 290000 ir 257000 [22]. Mirtingumo sumažėjimas aiškinamas pagerėjusiu infekuotų asmenų nustatymu ankstyvesnėje ligos stadijoje ir jų išgydymu. Jungtinėje Karalystėje ir Australijoje atlikti tyrimai nustatė, kad mirčių nuo su HCV susijusių kepenų ligų sumažėjo po 2014 metų, kai buvo pradėtas gydymas tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais [216–218]. Lietuvoje taip pat taikomas užsikrėtusiųjų HCV gydymas šiais vaistais. HCV užsikrėtę pacientai turi teisę gauti kompensuojamą gydymą tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais, tačiau iki 2024 metų buvo taikomas ribojimas – gydymas buvo pradedamas tik esant F2 stadijos kepenų fibrozei [149]. Dabar šis ribojimas yra panaikintas. Deja, didelė dalis sergančiųjų vis dar yra nediagnozuojami ir negydomi.

Lietuvoje su HCV susijęs vyrų mirtingumas buvo didesnis nei moterų. Panašus skirtumas nustatytas, analizuojant mirtingumo duomenis Europos Sąjungos šalyse. Vyrų mirtingumas nuo lėtinio hepatito C sukulto kepenų ląstelių vėžio buvo 3,5 karto didesnis nei moterų, 7,3/100000 ir 2,1/100000 [83]. Mirtingumas nuo kepenų cirozės buvo 5/100000 tarp moterų ir 8,6/100000 tarp vyrų, tai yra 1,7 karto didesnis vyrų, palyginti su moterimis. Tyrimais nustatyta, kad HCV infekcija turi poveikio ne tik su kepenų ligomis susijusiam mirtingumui, bet ir bendram mirtingumui [219,220].

Mirtingumo, siejamo su HCV infekcija, įvertinimas yra sudėtingas, nes mirties dokumentų įrašuose dažnai nepateikiama informacija apie šią infekciją [216,221,222]. Anglijoje atlikto kohortinio tyrimo duomenimis, HCV nebuvo paminėtas 45 proc. HCV užsikrėtusių pacientų mirties liudijimuose [216]. Lėtinio hepatito C diagnozė kaip gretutinė dažnai koduojama kartu su kepenų ciroze ir kepenų ląstelių vėžiu, kaip pagrindine mirties priežastimi. Disertaciniame darbe pridėjus lėtinį hepatitą C, kaip gretutinę kepenų cirozės ir vėžio priežastį, mirtingumas nuo su HCV susijusių ligų padidėjo daugiau nei du kartus. Panašius duomenis gavo ir kiti tyrėjai [216,220].

LSMU ligoninės Kauno klinikų pacientų medicininės dokumentacijos analizė atskleidė, kad HCV buvo užsikrėtę 40,5 proc. sergančiųjų kepenų ciroze, 49,7 proc. kepenų ląstelių vėžiu ir 36,9 proc. pacientų, kuriems buvo atlikta kepenų transplantacija. Daugiausia pacientų, sirgusių kepenų ligomis ir infekuotų HCV, buvo 50–59 metų amžiaus grupėje. Yra daug mokslinių įrodymų, kad HCV infekcija yra susijusi su lėtinėmis kepenų ligomis [35,123,223–225]. HCV sukelia kepenų fibrozę ir cirozę. Per 25–30 metų po užsikrėtimo HCV cirozė išsivysto nuo 15 proc. iki 35 proc. užsikrėtusiųjų [35]. Pasaulyje apie ketvirtadalis visų mirties nuo kepenų cirozės atvejų yra siejami su HCV infekcija [122,132]. Kepenų ląstelių vėžio rizika didėja kartu su fibrozės stadija. Maždaug 1–4 proc. pacientų, sergančių kepenų ciroze, kasmet išsivysto kepenų ląstelių vėžys [224]. Kas penktas kepenų ląstelių vėžys siejamas su HCV infekcija [134]. Su HCV susijusios kepenų ligos

buvo dažniausia kepenų transplantacijos priežastis [24,135]. Pradėjus vartoti tiesioginio veikimo antivirusinius vaistus, HCV sukeltų ligų dalis tarp transplantacijos priežasčių sumažėjo, tačiau trumpas laiko intervalas nuo HCV sukeltos cirozės diagnozės patvirtinimo iki kepenų transplantacijos rodo, kad pavėluotas HCV infekcijos diagnozavimas išlieka rimta problema [136,226]. Taigi, savalaikis užsikrėtusiųjų HCV nustatymas ir jų išgydymas yra būtina HCV eliminavimo sąlyga.

HCV turi keletą genotipų, kurių nustatymas svarbus ligos progresavimo prognozei ir gydymo pasirinkimui. Disertaciniame darbe nustatytas HCV genotipų pasiskirstymas yra panašus kaip kitose Europos valstybėse [76–78]. GT1 buvo labiausiai paplitęs (69,7 proc.), antroje vietoje buvo GT3 (22,3 proc.), 5 proc. sudarė GT2 ir 3 proc. – mišrūs GT. Keli tyrimai analizavo HCV genotipų vaidmenį kepenų ligos progresavimui ir nustatė, kad GT1b labiausiai didina kepenų ląstelių vėžio riziką [227–229]. Lietuvoje GT1b potipis dominavo tarp visų GT1 infekcijų (74,3 proc.). Ankstesni tyrimai nustatė, kad GT1 dažniau buvo stebimas vyresnio amžiaus grupėse [230,231]. HCV GT3a genotipas plinta tarp švirkščiamųjų narkotikų vartotojų [76]. Nustatyta, kad GT3 yra susijęs su didesniu kepenų steatozės dažniu ir greitesniu kepenų fibrozės progresavimu, palyginti su kitais GT [232,233]. JAV ir Korėjoje atliktų tyrimų duomenimis, GT3 užsikrėtusiems asmenims kepenų ląstelių vėžio rizika buvo didesnė nei užsikrėtusiems kitais HCV GT [234,235]. Be to, GT3 būdingas blogesnis atsakas į gydymą tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais, palyginti su kitais GT, ypač kepenų ciroze sergantiems pacientams [236]. Europos kepenų tyrimų asociacija (EASL) rekomenduoja prieš gydymą įvertinti kepenų ligos sunkumą ir HCV genotipą [142].

Veiksminga HCV patikros programa, didesnė gydymo tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais apimtis ir užsikrėtimo HCV prevencijos taikymas yra labai svarbūs komponentai, siekiant PSO iškeltų tikslų iki 2030 metų eliminuoti HCV [21]. Gyventojų patikros strategijos įvairiose šalyse skiriasi [155,171,178,237]. Vis dar tebevyksta diskusijos, kurios jų yra geriausios veiksmingumo, kaštų ir prieigos požiūriu. Tinkama patikros strategija yra būtina ne tik norint aptikti užsikrėtusius individus, kurie apie tai nežino, bet ir siekiant sumažinti HCV perdavimo riziką [178]. Visos galimos strategijos, skirtos HCV užsikrėtusiems žmonėms aptikti ir išgydyti, turi būti kruopščiai įvertintos, prieš pradėdant jų įgyvendinimą.

Rengiantis nacionalinei HCV patikros programai, Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centre buvo atliktas bandomasis tyrimas, kurio tikslas buvo išsiaiškinti, ar aktyviai gyventojai dalyvaus tokioje patikroje, ir kuriose gyventojų grupėse tikėtina rasti daugiausia užsikrėtusiųjų. Taip pat buvo siekiama nustatyti galimus užsikrėtimo HCV infekcija kelius. Nors patikra buvo atliekama COVID-19 pandemijos metu, kai buvo ribojamas lankymasis

sveikatos priežiūros centre, pacientų dalyvavimas buvo pakankamai geras. Per dvejus metus patikrinti 13743 pacientai. Daugiausia ištirtų pacientų buvo 50-69 metų amžiaus. Antikūnai prieš HCV nustatyti 2,1 proc. pacientų, dažniau vyrams nei moterims. Dauguma (97,5 proc.) nustatytų anti-HCV teigiamų atvejų buvo gimusiųjų 1945–1994 metais grupėje. Ši gimimo kohorta ir buvo pasirinkta nacionalinei HCV patikrai.

Atlikus atvejo ir kontrolės tyrimą galimiems užsikrėtimo HCV rizikos veiksniams nustatyti, konstatuota, kad kraujo perpylimas ir buvimas kraujo donoru iki 1993 metų, taip pat tatuiruotės turėjimas buvo susiję su didesne HCV infekcijos rizika. Šie rizikos veiksniai buvo dažniau paplitę tarp HCV infekuotų asmenų, ypač vyrų. Daugiaveiksnės logistinės regresijos duomenimis, kraujo perpylimas iki 1993 metų didino teigiamų anti-HCV šansus 7,2 karto, kraujo donorystė iki 1993 metų – 6,9 karto, tatuiruotės atlikimas neprofesionalioje studijoje – net 16,1 karto. Švirkščiamųjų narkotikų vartotojų ir ilgiau nei tris mėnesius kalėjusių asmenų HCV infekcijos šansų santykio apskaičiuoti negalėjome, nes kontrolinėje grupėje tokių rizikos veiksnių nenustatyta. Tačiau didelė anti-HCV teigiamų asmenų, kurie nurodė vartoję švirkščiamuosius narkotikus, dalis (18,8 proc.), rodo, kad šis rizikos veiksnys yra labai svarbus, ypač jauniems žmonėms. Ankstesniame Lietuvoje atlikta me lėtiniu hepatitu C sergančių pacientų tyrime nustatyta, kad pagrindiniai HCV perdavimo būdai buvo švirkščiamųjų narkotikų vartojimas ir tatuiruotės jaunesnio amžiaus žmonėms ir chirurginės operacijos arba ilgalaikės ar daugkartinės hospitalizacijos vyresnio amžiaus pacientams [81]. Mūsų tyrimo duomenimis, chirurginės intervencijos buvo susijusios su mažesniais anti-HCV nustatymo šansais ($\text{ŠS} = 0,64$), tai yra jos dažniau buvo atliktos kontrolinės grupės tiriamiesiems. Lietuvos gyventojai, susirgę ūminiu hepatitu C, taip pat dažniausiai nurodė švirkščiamųjų narkotikų vartojimą, kaip galimą užsikrėtimo šaltinį, tačiau net 56,2 proc. pacientų nepateikė jokios informacijos apie galimus užsikrėtimo būdus [29]. Atvejo ir kontrolės tyrimas, atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centre, taip pat nustatė, kad buvimas kraujo donoru iki 1992 metų, įkalinimas, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas yra užsikrėtimo HCV rizikos veiksniai [88].

Tyrimais nustatyta, kad pastaraisiais dešimtmečiais HCV perdavimo kelių reikšmė keitėsi [30]. Prieš tai, kai 1992 metais buvo pradėta masinė kraujo patikra dėl HCV, dauguma HCV infekcijų buvo jatrogeninės kilmės, tai yra dėl užkrėsto kraujo ar jo komponentų perpylimo arba nesaugių invazinių medicininių ir chirurginių procedūrų. Apie devyniasdešimtuosius metus Ambrozaičio ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, anti-HCV buvo nustatyti 2,2 proc. donorų, pirmą kartą duodančių kraują, 7,9 proc. komercinių kraujo donorų ir 13,9 proc. komercinių kraujo plazmos donorų [87]. Iki šiol dauguma HCV infekuotų vyresnio amžiaus pacientų Lietuvoje yra užsikrėtę

perpilant ar duodant kraują iki 1993 metų. Tuo tarpu naujos HCV infekcijos yra susijusios su švirkščiamųjų narkotikų vartojimu. Vilniuje gyvenančių švirkščiamųjų narkotikų vartotojų apklausa atskleidė, kad 80 proc. jų buvo užsikrėtę HCV [238]. Europoje tarp 2 milijonų HCV infekuotų švirkščiamųjų narkotikų vartotojų anti-HCV paplitimas svyruoja nuo 18 proc. Čekijos Respublikoje iki 90 proc. Estijoje [239]. Apskaičiuota, kad anti-HCV paplitimas tarp švirkščiamųjų narkotikų vartotojų buvo 60 proc. arba dar didesnis pusėje Europos šalių [240]. Taigi kasmetinio švirkščiamųjų narkotikų vartotojų tikrinimo įtraukimas į Lietuvos patikros programą buvo teisingas sprendimas.

Nacionalinė hepatito C viruso patikros programa Lietuvoje pradėta 2022 m. gegužės mėnesį [27]. Pagal Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymą patikra atliekama šioms gyventojų grupėms: 1) gimusiems 1945–1994 metais ir nepriskiriamiems rizikos grupei (vieną kartą per gyvenimą) ir 2) rizikos grupės asmenims, vartojantiems švirkščiamuosius narkotikus, gydomiems priklausomybės ligų centruose, užsikrėtusiems ŽIV, ir tiems, kurių šeimos nariui diagnozuotas hepatitas C, neatsižvelgiant į jų amžių (kasmetinis anti-HCV tyrimas) [27].

Šiame tyrime buvo analizuojami HCV patikros programos pirmųjų metų rezultatai. Tyrimas atskleidė aktyvų Lietuvos gyventojų dalyvavimą HCV patikroje. Nuo 2022 m. gegužės 5 d. iki 2023 m. balandžio 30 d. anti-HCV buvo ištirti 790084 gyventojams, kas sudarė 43,9 proc. nuo numatytų patikrinti 1,8 milijonų. Nustatytas anti-HCV paplitimas (1,5 proc.) buvo mažesnis nei 2010 metais Lietuvoje atliktame tyrime, kur jis siekė 2,78 proc. [28]. Pastarojo tyrimo reprezentatyvumas buvo mažas, nes jame dalyvavo savanoriai, o anti-HCV tyrimai buvo atliekami didžiausiuose prekybos centruose nemokamai. Labai tikėtina, kad žmonės, kurie turėjo didesnę riziką užsikrėsti HCV, dalyvavo aktyviau, kas ir lėmė didesnę anti-HCV paplitimą. HCV patikros programos metu nustatytas anti-HCV paplitimas buvo panašus kaip ir kaimyninėse Baltijos šalyse. Ankstesniais metais Estijoje jis buvo 1,5–2,0 proc. [241], o Latvijoje – 2,4 proc. [242]. Be to, panašus HCV infekcijos paplitimas buvo rastas ir kitose Vidurio Europos šalyse [149]. Anti-HCV paplitimas buvo panašus visose Lietuvos apskrityse. Jis svyravo nuo 1,2 iki 1,9 proc. Didžiausias paplitimas nustatytas Klaipėdos apskrityje, kur buvo atliktas bandomasis tyrimas ir gauti panašūs duomenys.

Antikūnai prieš HCV dažniau rasti vyrams nei moterims, atitinkamai 1,9 proc. ir 1,2 proc. Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro duomenimis, Europos valstybėse lėtinis hepatitas C dažniau nustatomas vyrams nei moterims santykiu 2,1:1 [243]. Egipto tyrėjai, atlikę sisteminę apžvalgą ir metaanalizę, nenustatė anti-HCV paplitimo skirtumo tarp vyrų ir moterų. Tačiau HCV viremija (teigiamas RNR testas) buvo daug labiau paplitusi tarp vyrų nei moterų bendroje populiacijoje [244]. Skirtumai tarp lyčių aiškinami

tuo, kad didesnė dalis moterų, užsikrėtusių HCV, pagyja savaime [245]. Savaiminis išgijimas siejamas su imuniniais vyrų ir moterų skirtumais. Moterų lytiniai steroidiniai hormonai jungiasi prie specifinių receptorių, esančių limfoidinio audinio ląstelėse, makrofaguose, dendritinėse ląstelėse ir limfocituose, taip paveikdami imuninių ląstelių funkciją [246].

Vykdamą nacionalinę HCV patikrą, nustatytas žymiai didesnis anti-HCV paplitimas (31,1 proc.) rizikos grupėje, tai yra tarp švirkščiamuosius narkotikus vartojančių asmenų bei asmenų, sergančių ŽIV. Šie duomenys atitinka kitų tyrimų, atliktų Lietuvoje ir užsienyje, rezultatus [238,240,247]. Narkotikų vartotojai dažnai užsikrečia jauname amžiuje, todėl HCV sukeltos ligos turi ypač didelį poveikį jų gyvenimo trukmei ir kokybei [84]. Vyresniems nei 50 metų žmonėms, vartojantiems švirkščiamuosius narkotikus, kepenų ligos yra tokia pat dažna mirties priežastis, kaip ir perdozavimas [248].

Šiame tyrime nenustatyta anti-HCV paplitimo skirtumo tarp rizikos grupės vyrų ir moterų, išskyrus jauniausio amžiaus, tai yra gimusių po 1994 metų, grupę, kur paplitimas buvo didesnis tarp vyrų. Kitų tyrimų duomenys apie anti-HCV paplitimo skirtumus tarp vyrų ir moterų, vartojančių švirkščiamuosius narkotikus, yra priešaringi ir priklauso nuo tyrimo regiono [249–252]. Skirtumas arba nenustatomas, arba tarp moterų randamas didesnis HCV infekcijos, taip pat ir ŽIV paplitimas. Moterys dažniau dalijasi adatomis ir švirkštais. Jos dažniau tiriasi dėl užsikrėtimo HCV, bet rečiau gydos. Didesnė moterų dalis pasveiksta savaime [249,250]. Nustatyta, kad švirkščiamųjų narkotikų vartojimas yra svarbus HCV perdavimo rizikos veiksnys [253]. Skaičiuojama, kad apie 8 proc. visų HCV infekcijų pasaulyje yra tarp šiuo metu vartojančių švirkščiamuosius narkotikus žmonių. Jei būtų pašalinta padidėjusi HCV perdavimo rizika tarp švirkščiamųjų narkotikų vartotojų, 2018–2030 m. būtų išvengta 43 proc. naujų HCV infekcijos atvejų [253]. HCV infekcijos nustatymas ir švirkščiamųjų narkotikų vartotojų gydymas bei žalos mažinimo strategijų įgyvendinimas yra būtini norint pasiekti PSO eliminavimo tikslus.

Lietuvoje didesniuose pirminės sveikatos priežiūros centruose yra psichikos sveikatos centrai, teikiantys sveikatos priežiūros paslaugas švirkščiamuosius narkotikus vartojantiems asmenims. Jie nukreipia šiuos asmenis anti-HCV tyrimui, taip padidindami užsikrėtusiųjų identifikavimo tikimybę. Patvirtinta keletas labai veiksmingų žalos mažinimo priemonių, skirtų užkirsti kelią HCV infekcijos plitimui tarp vartojančiųjų švirkščiamuosius narkotikus, pavyzdžiui, pakaitinė opioidų terapija ir adatų bei švirkštų dalijimo programos [254,255]. Tačiau daugumoje šalių, įskaitant Lietuvą, HCV prevencinės intervencijos, skirtos švirkščiamųjų narkotikų vartotojams, vis dar menkai įgyvendinamos, ir greičiausiai jų nepakaks, kad būtų sumažintas ar išvengta HCV perdavimo [256].

Tiesioginio veikimo antivirusinių vaistų atradimas ir pradėtas taikymas klinikinėje praktikoje padarė tikrą perversmą hepatito C gydyme, nes didžioji dalis infekuotų pacientų gali būti visiškai išgydyti [145,146]. Pirmaisiais HCV patikros metais Lietuvoje buvo gydyti 4632 pacientai. Nuo 2022 metų gegužės mėnesio iki 2023 metų kovo mėnesio per mėnesį gydytų pacientų skaičius išaugo 4,9 karto, tai yra nuo 148 iki 728. Tuo metu Lietuvoje dar galiojo gydymo apribojimai dėl fibrozės stadijos, kurie buvo panaikinti 2024 metų pavasarį. HCV infekuotų pacientų gydymo vėlavimas siejamas su ilgu gastroenterologo ar infekcinių ligų gydytojo konsultacijų laukimu bei ilgai trunkančiu HCV RNR tyrimu. Be to, labai padidėjus pacientų, kuriems reikalingas gydymas, skaičiui, atsirado tiesioginio veikimo antivirusinių vaistų trūkumas, todėl sveikatos priežiūros institucijos iš naujo derino sutartis su vaistų tiekėjais.

Ieškant atsakymo į klausimą, ar Lietuvai pavyks pasiekti PSO eliminavimo tikslus iki 2030 metų, buvo sumodeliuoti trys scenarijai. Taikytas Ligų analizės centro fondo Markovo ligos progresavimo modelis, įvedus pirmaisiais HCV patikros programos metais Lietuvoje nustatytus rodiklius. Modeliuoti trys scenarijai: 1) Situacija, buvusi iki 2022 metų, 2) Patikros programos įvedimas ir 3) Hepatito C eliminavimo tikslų pasiekimas. Tik trečiasis scenarijus leistų Lietuvai pasiekti PSO eliminavimo tikslus, įvykdžius šias sąlygas: 1) masinė patikra turėtų būti užbaigta per 2024 metus, tačiau toliau turėtų būtų tęsiama rizikos grupės asmenų patikra, 2) panaikintas gydymo ribojimas dėl fibrozės stadijos ir 3) pasiektas pakankamas kasmet gydomų pacientų skaičius. Įgyvendinus šį scenarijų, būtų išvengta 1000 naujų HCV infekcijos atvejų, 150 mirčių, susijusių su kepenų ligomis, 90 naujų dekompenсуotos cirozės atvejų ir 110 kepenų ląstelių vėžio atvejų, palyginti su pirmuoju scenarijumi. Taigi, norint paspartinti procesą ir pašalinti kliūtis, trukdančias pacientams gauti priežiūrą ir gydymą, reikalingos organizacinės pastangos [150,237].

Vis dar vyksta diskusijos dėl optimalių HCV patikros strategijų, atsižvelgiant į tokius veiksnius kaip efektyvumas, sąnaudos ir prieinamumas. Daugybė tyrimų įvertino galimas HCV patikrų ir gydymo strategijas bei nustatė, kad skirtingi patikros metodai ir pakankamos apimties gydymas tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais gali būti veiksmingi ir ekonomiškai efektyvūs skirtingose populiacijose [41,42,174,257,258]. Šalyse, kuriose yra didelis HCV paplitimas, rekomenduojama atlikti masinę patikrą. Iki šiol nedaugelis šalių, tokių kaip Egiptas, Gruzija, Islandija, taikė šią strategiją [163,165,166]. Nors dauguma sutinka, kad ši strategija leistų diagnozuoti daugiausia užsikrėtusiųjų, organizaciniai sunkumai ir dideli kaštai pradiniam etape stabdo šios strategijos pasirinkimą, ypač daug gyventojų turinčiose šalyse [259]. Kai kurios mažesnius finansinius išteklius turinčios šalys pasirenka laipsnišką

patikros programos plėtrą arba sutelkia dėmesį į rizikos grupes [176,178]. Deja, tokie sprendimai mažina tikimybę, kad PSO iškelti HCV eliminavimo tikslai bus pasiekti iki 2030 metų. Polaris observatorijos atlikto modeliavimo duomenimis, esama situacija rodo, kad pasauliniai HCV eliminavimo tikslai greitai nebus pasiekti [22]. Iš 56,8 mln. žmonių, kurie buvo užsikrėtę HCV 2020 metais, mažiau nei ketvirtadaliui (12,9 mln. arba 23 proc.) buvo nustatyta diagnozė. Apskaičiuota, kad tais metais gydymą pradėjo 641000 žmonių (apie 1 proc. nuo užsikrėtusiųjų). Jei gydymas išliks mažesnis nei 1 milijonas pacientų per metus, tikėtina, kad iki 2030 m. visame pasaulyje padaugės su kepenimis susijusių mirčių ir kitų galutinės stadijos baigčių [22]. Taigi šalys, tarp jų ir Lietuva, turėtų ir toliau dėti pastangas eliminuoti HCV.

Veiksmingos HCV patikros strategijos yra svarbios ankstyvam HCV infekcijos nustatymui, savalaikiam gydymui ir naujų užsikrėtimų prevencijai. Labai svarbu šias strategijas pritaikyti konkrečioms populiacijoms, kad būtų optimizuotas išteklių paskirstymas ir pasiekta didžiausia nauda visuomenės sveikatai.

Tyrimų privalumai ir trūkumai

H. pylori antikūnų tyrimo Kauno miesto gyventojų populiacijoje svarbiausias privalumas yra tas, kad buvo sudaryta atsitiktinė imtis iš Gyventojų registro sąrašų, nes iki šiol Lietuvoje nebuvo atlikta populiacinio *H. pylori* bakterijos paplitimo tyrimo. Vienas iš pagrindinių *H. pylori* antikūnų paplitimo tyrimo tarp studentų privalumų yra tai, kad visos keturios skirtingų laikotarpių tiriamųjų grupės buvo tiriamos taikant tą pačią metodiką ir pasirinktos kohortos buvo panašaus amžiaus bei studijavo tuose pačiuose fakultetuose. Mūsų žiniomis, tokių ilgalaikių tyrimų kitose šalyse nėra atlikta. Tačiau tyrimas turi keletą trūkumų, į kuriuos reikia atsižvelgti. Reikia pripažinti, kad keturių analizuojamų tyrimų kohortos yra specifinės (studentai) ir nėra pakankamai didelės, kad būtų galima įvertinti *H. pylori* epidemiologinės situacijos pokyčius Lietuvoje, tačiau galime daryti prielaidą, kad *H. pylori* paplitimas tarp jaunų žmonių mažėja visoje šalyje, nes studentai yra atvykę iš skirtingų Lietuvos vietų. Be to, diagnostikai buvo naudojami neinvaziniai *H. pylori* serologiniai tyrimai iš piršto kapiliarinio kraujo. Dabartinėse Mastroichto V/ Florencijos *H. pylori* infekcijos valdymo gairėse, kurios naudojamos Europos šalyse, neinvazinei *H. pylori* diagnozei nustatyti rekomenduojama atlikti šlapalo kvėpavimo testą arba monokloninio antigeno tyrimą išmatose [194]. Greitieji serologiniai tyrimai nėra geriausias pasirinkimas, tačiau tose pačiose gairėse teigiama, kad patvirtinti serologiniai tyrimai, kurių jautrumas ir specifiskumas didesnis nei 90 proc., gali būti naudojami neinvazinei diagnostikai, ypač epidemiologiniuose tyrimuose [194].

HCV tyrimo privalumas – kompleksinė epidemiologinės situacijos analizė, pradedant mirtingumo ir medicininės dokumentacijos tyrimais ir baigiant pirmųjų nacionalinės patikros metų duomenų analize bei HCV eliminavimo galimybių modeliavimu.

Reikėtų paminėti ir keletą HCV tyrimo trūkumų. Tikėtina, kad mirtingumo analizė neapėmė visų HCV sukeltų mirčių, nes dokumentuose ne visada pateikiama informacija apie HCV infekciją. Manome, kad pridėję lėtinį HCV, kaip gretutinę kepenų cirozės ir vėžio priežastį, galėjome tiksliau įvertinti mirtingumą nuo ligų, susijusių su HCV. Be to, nėra pagrindo manyti, kad nepakankamas duomenų pateikimas laikui bėgant pasikeitė ir gali turėti įtakos mirtingumo pokyčių tendencijoms. Medicininės dokumentacijos apie HCV sukeltas kepenų ligas analizė atlikta tik vienoje ligoninėje. Tačiau LSMU ligoninė Kauno klinikos yra viena didžiausių Lietuvoje, kurioje lankosi didelė dalis pacientų, sergančių kepenų ligomis. Bandomasis HCV patikros tyrimas buvo atliktas tik viename Klaipėdos pirminės sveikatos priežiūros centre. Nors patikrinta pakankamai žmonių, HCV infekcijos serologinis paplitimas negali būti reprezentatyvus visos Lietuvos gyventojų atžvilgiu. Tačiau šio tyrimo atlikimas padėjo pagrįsti nacionalinės HCV patikros būtinybę ir geriau pasiruošti patikrai. Vykdam atvejo ir kontrolės tyrimą, pokalbio telefonu metu dalyvių pateikta informacija apie galimus HCV infekcijos užsikrėtimo rizikos veiksnius galėjo būti neobjektyvi, nes kai kurie iš jų galėjo nenorėti sakyti tiesos apie jautrius asmeninius dalykus. Gavome tik dalinę informaciją apie tai, kokia dalis anti-HCV teigiamų tiriamųjų buvo ir HCV RNR teigiami. Dalyviai, kurių anti-HCV serologiniai tyrimai buvo teigiami, buvo nukreipti pas gydytoją gastroenterologą arba infekcinių ligų gydytoją, kad būtų atliktas HCV RNR tyrimas ir prireikus paskirtas gydymas. Gydytojai specialistai apie tyrimų rezultatus šeimos gydytojų tiesiogiai neinformuoja. Ši informacija pateikiama elektroninėje sveikatos sistemoje, tačiau jos prieinamumas individualiu lygmeniu yra ribotas dėl duomenų apsaugos. HCV patikros programa neturi informacinės sistemos, kuri leistų stebėti asmenį nuo anti-HCV tyrimo iki HCV RNR tyrimo, gydymo paskyrimo ir jo rezultatų. Kyla daug iššūkių apjungiant duomenis iš skirtingų šaltinių. Šiame tyrime naudotas modeliavimas taip pat turi trūkumų, kurie yra būdingi matematiniam modeliavimui ir buvo aprašyti anksčiau [22,77]. Didžiausias modeliavimo ribotumas yra įvedamų duomenų prieinamumas ir kokybė, kurie gali labai paveikti modelio rezultatus. Dauguma rodiklių, naudotų modeliavimui, buvo gauti, analizuojant nacionalinės HCV patikros duomenis, kas labai sumažina klaidų tikimybę. Tačiau vis tiek išlieka patikrai būdingos klaidos, susijusios su tiriamųjų atranka, dalyvavimo apimtimi, laboratorinių tyrimų ir kitomis klaidomis. Be to, šis modelis neatsižvelgia į esančias kitas infekcijas, pavyzdžiui, ŽIV, ar gretutines ligas.

Apibendrinant, šis tyrimas pateikė naujų žinių apie *H. pylori* ir HCV infekcijų epidemiologinę situaciją šalyje. Jos gali būti panaudotos, rengiant ir vertinant šių infekcijų valdymo programas bei vykdant tolesnę epidemiologinės situacijos stebėseną.

IŠVADOS

1. *H. pylori* IgG antikūnai nustatyti didelei daliai Kauno miesto 25–64 metų gyventojų, dažniau vyrams (66 proc.) nei moterims (59,3 proc.). Antikūnų paplitimas didėjo su amžiumi ir buvo didžiausias 45–54 metų amžiaus grupėje (71,1 proc.). *H. pylori* bakterija buvo dažniau užsikrėtę vidurinio ir žemesnio nei aukštesnio išsilavinimo tiriamieji. Nors didžioji dalis (84,6 proc.) tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo nustatyti antikūnai, vartojo vaistus, beveik pusei jų vėl rasti antikūnai. LSMU studentų užsikrėtimas *H. pylori* bakterija per 25 metus sumažėjo nuo 51,7 proc. 1995 metais iki 14,2 proc. 2020 metais. Nei Kauno miesto gyventojų, nei LSMU studentų populiacijoje antikūnų buvimas nebuvo susijęs su nusiskundimais virškinimo trakto veikla.
2. 2010–2020 metais Lietuvos vyrų mirtingumas nuo lėtinio hepatito C ir kepenų ląstelių vėžio, kai hepatitas C nurodomas kaip gretutinė mirties priežastis, didėjo, atitinkamai po 10,8 proc. ir 15 proc. kasmet. Moterų mirtingumas nuo hepatito C didėjo iki 2016 metų po 8,8 proc. kasmet, o vėliau nekito. Vyrų mirė nuo lėtinio hepatito C dažniau nei moterų. Hepatito C virusas nustatytas 40,5 proc. LSMU ligoninės Kauno klinikų pacientų, sirgusių kepenų ciroze, 49,7 proc. pacientų, sirgusių kepenų ląstelių vėžiu ir 36,9 proc. pacientų, kuriems atlikta kepenų transplantacija.
3. Antikūnai prieš hepatito C virusą nustatyti 2,1 proc. Klaipėdos Jūrininkų sveikatos priežiūros centro pacientų, dažniau vyrams nei moterims. Antikūnų paplitimas didėjo su amžiumi, pasiekdamas aukščiausią lygį 50–59 metų amžiaus grupėje (3,0 proc.). Daugiaveiksnės logistinės regresijos duomenimis, kraujo perpylimas ir kraujo donorystė iki 1993 metų bei tatuiruočių atlikimas neprofesionalioje studijoje buvo užsikrėtimo hepatito C virusu rizikos veiksniai. Be to, 18,8 proc. užsikrėtusiųjų vartojo švirkščiamuosius narkotikus ir 25 proc. kalėjo ilgiau nei 3 mėnesius.
4. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojai aktyviai įsijungė į hepatito C patikros programą, per pirmus metus patikrindami beveik 44 proc. tikslinės 1,8 milijono populiacijos. Antikūnų prieš hepatitą C paplitimas 1945–1994 metų gimimo kohortoje buvo 1,3 proc., rizikos grupėje – 31,1 proc., abiejose grupėse – 1,5 proc. Antikūnai dažniau nustatyti vyrams nei moterims – atitinkamai 1,9 proc. ir 1,2 proc. Didžiausias antikūnų paplitimas buvo tarp vyrų, gimusių 1965–1984 metais. Rizikos grupėje paplitimas nuo amžiaus nepriklausė. Kasmėnesinis gydytų

pacientų skaičius išaugo 4,9 karto nuo 2022 metų gegužės mėnesio iki 2023 metų kovo mėnesio, tai yra nuo 148 iki 728 pacientų.

5. Scenarijų modeliavimas, taikant Markovo ligos progresavimo modelį, patvirtino, kad Lietuvoje pradėjus gydyti visus hepatito C virusu užsikrėtusius pacientus nepriklausomai nuo fibrozės stadijos ir padidinus gydymo apimtį būtų galima iki 2030 metų pasiekti PSO išskeltus hepatito C eliminavimo tikslus, išvengiant 1000 naujų užsikrėtimo hepatito C virusu atvejų, 150 mirčių, susijusių su kepenų ligomis, 90 naujų dekompensuotos cirozės ir 110 kepenų ląstelių vėžio atvejų.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Sveikatos politikos formuotojams:

- Lietuvoje turėtų būti tęsiama hepatito C patikros programa. Būtina sukurti centralizuotą informacinę hepatito C patikros stebėsenos sistemą, kad būtų galima stebėti paciento dalyvavimą visuose etapuose, pradedant antikūnų nustatymu, laboratorine viremijos diagnostika ir baigiant išgydymu.
- Analizuoti ir šalinti kliūtis, trukdančias kuo anksčiau pradėti užsikrėtusių pacientų gydymą.
- Skatinti šeimos gydytojus aktyviai informuoti pacientus apie nustatytus anti-HCV ir nukreipti juos tolimesnei infekcijos diagnostikai ir gydymui.
- Diegti narkotikų vartojimo prevencines ir žalos mažinimo priemones. Skatinti vartojančiuosius švirkščiamuosius narkotikus kasmet tikrintis dėl hepatito C viruso, o jį nustačius gydytis.
- Įdiegti hepatito C nustatymo ir gydymo programas įkalinimo įstaigose.

Šeimos medicinos gydytojams:

- Pacientai, turintys dispepsinių nusiskundimų, turėtų būti tiriami dėl *H. pylori* infekcijos. Didesnį dėmesį reikėtų skirti vyrams, kurių sergamumas ir mirtingumas nuo skrandžio vėžio Lietuvoje yra ženkliai didesnis nei moterų.
- Po *H. pylori* gydymo visiems pacientams būtina patvirtinti infekcijos išnaikinimą, atliekant tyrimus, kurie nustato aktyvią infekciją, tokius kaip neinvazinį šlapalo kvėpavimo testą arba monokloninio antigeno tyrimą išmatose. Informuoti pacientus apie higienos laikymąsi, kad būtų išvengta pakartotinio užsikrėtimo.
- Aktyviai dalyvauti hepatito C patikros programoje ir skatinti rečiau besilankančius pacientus pasitikrinti dėl hepatito C antikūnų.

Visuomenės sveikatos specialistams:

- Informuoti gyventojus apie užsikrėtimo *H. pylori* bakterija ir hepatito C virusu rizikos veiksnius ir galimas prevencijos priemones.
- Edukuoti gyventojus apie pasekmes atliekant tatuiruotes ir kitas procedūras neprofesionaliose studijose.

Gyventojams:

- Laikytis patiems ir mokyti vaikus asmens higienos, kad būtų sumažinta tikimybė užsikrėsti *H. pylori* bakterija.
- Siekiant išvengti užsikrėtimo hepatito C virusu, atsakingai rinktis grožio paslaugų teikėjus ir tatuiruočių studijas.

SUMMARY

INTRODUCTION

A large number of gastrointestinal diseases are related to microorganisms. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is one of the most common bacteria found in humans, colonizing the gastric mucosa of nearly half of the world's population [1,2]. The significance of *H. pylori* is determined not only by its high prevalence but also by its multiple impact on human health. Since the bacterium was discovered in 1982, extensive scientific research has established its associations with various health issues, including gastric and duodenal ulcers, gastritis, gastric cancer, marginal zone (MALT) lymphoma, and other diseases affecting the digestive system and other organs. These health problems cause a substantial economic burden on healthcare systems around the globe [3–5]. The International Agency for Research on Cancer has classified *H. pylori* as a Group 1 carcinogen due to its strong association with gastric cancer proven by sufficient epidemiological evidence [6]. This type of cancer is also very common in Lithuania [7].

The prevalence of *H. pylori* infection varies significantly based on geographical location, age, and socio-economic status [8,9]. A systematic review and meta-analysis performed by Hooi *et al.* revealed that the prevalence of *H. pylori* is highest in Africa at 70.1 %, followed closely by South America at 69.4 % and Western Asia at 66.6 %. In contrast, the rates are much lower in North America at 37.1 %, Western Europe at 34.3 %, and Oceania at 24.4 % [10]. Research from Europe indicates that the populations in Northern and Western Europe are less likely to be infected with *H. pylori* compared to those in Southern and Eastern Europe [11]. To date, there has been no comprehensive study on the prevalence of *H. pylori* in the general population of Lithuania [12]. Previous research indicates that *H. pylori* was found in 36 % of children [13] and in 70 % of patients over the age of 55 with dyspeptic symptoms [14].

Over the past few decades, the prevalence of *H. pylori* has been decreasing in most countries worldwide. According to a systematic review and meta-analysis performed by Li *et al.*, the percentage of the global population infected with this bacterium dropped from 58.2 % during the period of 1980–1990 to 43.1 % between 2011 and 2022 [1]. Despite this decreasing trend, the prevalence of *H. pylori* remains high and continues to pose a significant public health threat [15].

The transmission routes of *H. pylori* have not been precisely defined; however, it is believed that the most common routes are oral-oral and faecal-oral [3,8]. This bacterium is typically contracted during childhood, often

within family settings [16]. Children living in poorer conditions, especially those who share rooms or beds with siblings and are in environments with inadequate sanitary-hygienic conditions, are at a higher risk of contracting *H. pylori* [17,18]. In developed countries, human-to-human transmission is the primary mode of infection [3]. Conversely, in developing countries with poorer sanitation, inadequate wastewater treatment, and low-quality drinking water, the bacteria are more likely to be contracted through contaminated food and water [17,19].

Recently, there has been significant attention focused on eradicating *H. pylori* as a strategy to reduce the risk of gastric cancer. However, a challenge associated with this effort is the recurrence of infection [20]. Recurrence can occur due to inadequate treatment or reinfection. Potential sources of reinfection include environmental factors such as contaminated drinking water, infected family members, or unsafe medical procedures [20].

Recent research indicates that viral hepatitis C remains one of the most significant public health challenges globally [21]. Around 50 million people worldwide are currently living with the hepatitis C virus (HCV). Between 2015 and 2020, 7.5 million people were infected with HCV, while 8.7 million were cured, and 5.5 million died as a result of the infection [22]. The most common causes of death related to HCV were liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. HCV infection increases the risk of developing hepatocellular carcinoma by up to 20-fold, making it a significant cause of liver cancer worldwide [23]. Additionally, HCV infection is the leading cause of liver transplantation [24]. The European Centre for Disease Prevention and Control reported that approximately 2.4 million people in the European Union are infected with HCV. In 2019, the overall prevalence was 0.5 %, with rates varying from 0.27 % in Western Europe to 0.88 % in Eastern Europe [25,26].

Before the introduction of the National Hepatitis C Screening Programme in 2022, there was no representative data on the prevalence of HCV infection in Lithuania [27]. The first attempt to estimate the frequency of HCV antibodies (anti-HCV) in the blood serum of Lithuanian residents occurred in 2010, when 1,528 anonymous volunteers were tested near shopping centers in five major cities across the country [28]. The detected anti-HCV prevalence was 2.78 %, but it was likely too high as the individuals with hepatitis C risk factors might have participated more actively in free anonymous blood tests. Additionally, Lithuania lacks information on acute HCV infection cases and the possible routes of transmission [29]. Thus, the overall epidemiological situation regarding hepatitis C in Lithuania has not been adequately assessed.

In recent decades, the routes of HCV transmission have changed significantly due to advancements in healthcare, public health initiatives, and

various social factors [30]. Before 1993, when blood screening for HCV was implemented, many individuals contracted the virus through transfusions of contaminated blood and blood products, or due to unsafe invasive medical procedures [31,32]. Today, injecting drug use has emerged as the primary route of HCV transmission [33]. In Lithuania, there is a lack of data regarding HCV infection rates among high-risk groups, such as injecting drug users, individuals infected with human immunodeficiency virus (HIV), and prisoners. This information is crucial for preventing the further spread of HCV infection.

Individuals infected with HCV often remain asymptomatic until the advanced stages of the disease, such as cirrhosis or hepatocellular carcinoma [34,35]. According to data from the WHO, only 36.4 % of those infected with HCV received a diagnosis by 2022, and only 20 % of diagnosed individuals were receiving treatment [21].

In 2016, the 69th World Health Assembly endorsed the ambitious goal set by WHO to eliminate hepatitis C as a public health threat by 2030. The objectives include reducing the number of new chronic hepatitis C cases by 80 %, minimizing the mortality rate associated with HCV infection by up to 65 %, increasing the number of diagnosed patients to 90 %, and treating 80 % of HCV-infected patients compared to the corresponding figures from 2015 [36]. These goals became achievable following the introduction of direct-acting antivirals (DAAs), which are highly effective—about 98 % of patients are cured. DAAs also have fewer side effects and are easier to administer compared to the previous interferon treatments [37,38]. Initiating treatment in the early stages of the disease leads to improved clinical outcomes and reduces the spread of the virus. Studies have demonstrated the cost-effectiveness of earlier initiated treatment compared to delayed treatment, when the disease progresses into its advanced stages [39,40].

Hepatitis C screening programs play a crucial role in identifying asymptomatic individuals who are infected before any advanced complications arise. Countries apply various hepatitis C screening programmes, including general population screening and targeted screening for specific at-risk groups. There is ongoing debate about which strategy is more effective and cost-efficient [41–43]. To develop a national hepatitis C elimination strategy and meet the WHO goals by 2030, up-to-date epidemiological data is essential.

Scientific novelty of the work

This dissertation presents data on the prevalence of antibodies against *H. pylori* bacteria in a representative sample of adult residents from the city of Kaunas, which was detected for the first time. It also evaluates changes in *H. pylori* infection rates among the students of the Lithuanian University

of Health Sciences (LUHS) over a period of 25 years. Additionally, the prevalence of HCV among patients with chronic liver diseases was assessed. A case-control study was conducted to identify potential routes of HCV transmission. The analysis of data from the first year of hepatitis C screening provided insights into the anti-HCV prevalence among Lithuanian residents born between 1945 and 1994, as well as those in high-risk groups, including injecting drug users and individuals infected with HIV. By incorporating Lithuanian data into a Markov model, the potential for hepatitis C elimination was evaluated, alongside determining the extent to which complications related to hepatitis C could be prevented if the WHO goals were achieved.

Practical significance of the work

The data on the prevalence of *H. pylori* bacteria and HCV, and their possible transmission routes can be used to plan preventive measures. Findings from the anti-HCV prevalence study conducted at the Klaipėda Jūrininkų Healthcare Centre emphasized the need for a national hepatitis C screening initiative and helped to identify, which populations should be tested at primary healthcare centres. A modelled scenario has outlined the necessary steps, clearly specifying how many residents should be tested and treated for HCV infection each year to achieve the World Health Organization's goals for the elimination of hepatitis C.

Author's contribution

The author participated in the epidemiological study titled "Chronic Diseases and Their Risk Factors in the Adult Population" conducted among the residents of Kaunas. She submitted an application to the LUHS Research Fund and received funding to study antibodies against *H. pylori*. She tested LUHS students for *H. pylori* infection, entered questionnaire data into a computer database, and performed statistical analyses. Additionally, she reviewed the medical records of patients at LUHS Hospital Kaunas Clinics who were diagnosed with liver cirrhosis, hepatocellular cancer, and those who underwent liver transplantation to determine the association of these medical conditions with HCV. The author also planned a case-control study at Klaipėda Jūrininkų Healthcare Centre to identify possible routes of hepatitis C transmission. She prepared a questionnaire, conducted telephone interviews with patients in the case and control groups, entered the data into a computer, and performed the analysis. Furthermore, she analyzed blood test data from patients at Klaipėda Jūrininkų Healthcare Centre regarding the prevalence of anti-HCV. The author also analyzed the data from the first year of hepatitis C screening. In collaboration with researchers from the Centre for Disease Analysis Foundation (CDA) in the United States, she performed a modelling

of the possibilities of achieving the hepatitis C elimination goals set by the WHO, using the Markov disease progression model developed by CDA. The author presented the study findings at both national and international conferences, completed her dissertation, and with the co-authors prepared publications for scientific journals with the Impact factor.

The aim of this study was to assess the seroprevalence of *H. pylori* and HCV antibodies in the Lithuanian population, identify the risk factors for infection, and evaluate the potential for HCV elimination by 2030 in Lithuania.

Objectives:

1. To assess the seroprevalence of *H. pylori* among residents of Kaunas aged 25 to 64 years and students of the Lithuanian University of Health Sciences, as well as its association with gastrointestinal complaints.
2. To evaluate the mortality rate of diseases linked to HCV in the Lithuanian population from 2001 to 2020 and to determine the prevalence of HCV among individuals with chronic liver diseases.
3. To assess the prevalence of HCV antibodies in patients at Klaipėda Jurininku Health Care Centre and the risk factors for HCV infection.
4. To estimate the seroprevalence of HCV antibodies in the Lithuanian population born between 1945 and 1994 and in the at-risk population based on data from the first year of screening (May 2022 - April 2023).
5. To evaluate the feasibility of achieving the WHO targets for eliminating hepatitis C in Lithuania by 2030.

MATERIALS AND METHODS

***H. pylori* infection studies**

The seroprevalence of *H. pylori* IgG antibodies was assessed in a study titled “Chronic Diseases and their Risk Factors in the Adult Population,” which focused on residents of Kaunas aged 25 to 64 years. Participants were randomly selected from the Lithuanian Population Register. The study began in 2020 but was interrupted due to the COVID-19 pandemic and resumed in 2023. Invitations were mailed to the selected individuals to come for a health check-up at the LUHS Hospital Kaunas Clinics. Blood serum samples from 1,046 participants (50.3 % males and 49.7 % females) were tested for *H. pylori* IgG antibodies. Each participant completed a questionnaire that included questions about factors potentially associated with the prevalence of *H. pylori* infection, as well as any dyspeptic symptoms they experienced.

The detection of IgG antibodies to *H. pylori* was performed using a diagnostic ELISA kit (SERION ELISA® Classic Helicobacter pylori IgG,

Serion, Germany) in accordance with the manufacturer's instructions. The χ^2 test and z-test with Bonferroni correction were used to compare seroprevalence of *H. pylori* across groups. Additionally, multivariable logistic regression analysis was conducted to evaluate the association between *H. pylori* antibody prevalence and various factors.

The following study was conducted among students at the Lithuanian University of Health Sciences in the years 1995, 2012, 2016, and 2020. Students from the first to the fourth year of the Medical and Nursing Faculties were randomly selected and tested for the presence of antibodies against *H. pylori* by performing serological tests using finger capillary blood. The "Helisal One-Step" test (Cortecs Diagnostics) was used in 1995, while tests from SureScreen Diagnostics Ltd. were employed in 2012, 2016, and 2020. The number of students studied was 120 in 1995, 187 in 2012, 262 in 2016, and 148 in 2020, with about one in four students being male.

Additionally, the students completed a Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) questionnaire to assess dyspeptic symptoms. The GSRS uses a seven-point Likert-type scale, where 0 indicates an absence of symptoms and 6 represents very troublesome symptoms. The intensity of upper gastrointestinal tract dyspeptic symptoms, such as epigastric pain or discomfort, heartburn, regurgitation, hunger-like pain, nausea, borborygmus, epigastric fullness, and belching, were evaluated. The intensity scores of dyspeptic symptoms in students with and without *H. pylori* antibodies were compared using the Mann-Whitney test.

Hepatitis C virus infection studies

Mortality Data

Data on the number of cause-specific deaths in the Lithuanian population from 2001 to 2020 were obtained from the Institute of Hygiene. The causes of death were coded according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). Since 2010, both the underlying cause and the contributory cause of death have been recorded. Three groups of deaths were analyzed: (1) deaths caused by chronic hepatitis C coded as an underlying cause (B18.2), (2) deaths resulting from other and unspecified liver cirrhosis, where chronic hepatitis C is recorded as a contributory cause (K74.6 with B18.2), and (3) deaths due to hepatocellular carcinoma with chronic hepatitis C as a contributory cause (C22.0 with B18.2). This classification of death was selected because chronic hepatitis C was most frequently associated with other and unspecified liver cirrhosis (K74.6) and hepatocellular carcinoma (C22.0) as a contributory cause of death.

Yearly mortality rates per 100,000 people, age-standardized to the European population, were calculated [182]. Joinpoint regression analyses were conducted to assess changes in yearly sex-specific mortality rates for selected diseases throughout the study period [183].

Data on HCV Prevalence among Patients with Liver Diseases

The study was conducted at LUHS Hospital Kaunas Clinics. Data were collected from the hospital's electronic database for patients with liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and those who underwent liver transplantation and were either consulted or treated at the hospital. If a patient visited the hospital multiple times, only the data from their first visit were included. The study covered the years 2018 to 2021 for liver cirrhosis, 2018 to 2020 for hepatocellular carcinoma, and 2000 to 2021 for liver transplantation. Information was gathered on gender, birth date, visit date, and diagnosis of chronic HCV infection, which was confirmed through a positive HCV-RNA test.

Screening for Hepatitis C Virus Infection in Klaipėda Jūrinių Health Care Center and Case-Control Study

Screening for HCV infection was conducted at the Jūrinių Health Care Center in Klaipėda, Lithuania, from November 2020 to December 2022. This center offers primary health care services and had approximately 37,000 registered city inhabitants in 2020. General practitioners (GPs) invited patients to participate in the HCV screening during their visits. The screening process included a blood test to detect the presence of antibodies to HCV, using the TOYO rapid test manufactured by Turklab Tibbi Malzemeler A.S., Turkey. A total of 13,743 patients were tested for anti-HCV antibodies, comprising 47.9 % males and 52.1 % females.

A case-control study was conducted to identify the risk factors associated with hepatitis C infection. All patients who tested positive for HCV (the case group) were invited to participate in a telephone interview. The cases were matched with controls based on gender and age with a ratio of 1:2, selecting controls who were born in the same year as the cases. The control group was randomly chosen from seronegative patients and was also interviewed by telephone using the same questionnaire as that used for the case group.

A total of 420 subjects participated in the case-control study, which included 140 subjects with anti-HCV and 280 subjects without anti-HCV. Among the participants, 52.1 % were men and 47.9 % were women. The response rate was 79.2 % for the case group and 51.6 % for the control group. The mean age of the subjects was 53.5 (SD 10.7) years. The following data were collected

during the telephone survey: (1) socio-demographic data; (2) information about past illnesses (hemophilia, diabetes, cancer, kidney disease, serious injuries, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, HIV); (3) medical procedures (kidney dialysis, endoscopies); (4) medical interventions (Caesarean section, biopsies, dental surgery, surgical interventions); (5) non-medical procedures (tattooing, piercing, acupuncture, Botox injections, mesotherapy, manicure/pedicure procedures); (6) lifestyle factors (drug use, alcohol addiction, periods of incarceration); (7) blood donation and blood transfusion before 1993, (8) previous tests for hepatitis C.

To evaluate potential routes of HCV infection, both univariable and multivariable logistic regression analyses were conducted to determine the odds of detecting anti-HCV.

National HCV screening

National HCV screening began on May 5, 2022, following an order issued by the Minister of Health. A special bonus was introduced for GPs to encourage them to conduct anti-HCV serological tests for two specific groups: (1) once in the lifetime testing for individuals born between 1945 and 1994, and (2) annual HCV testing for at-risk groups, which include persons who inject drugs (PWID) and individuals living with HIV, regardless of age. All primary healthcare centers across the country participated in the screening program. Individuals were invited to be screened during their routine visits to their GPs. The screening involved a serum blood test to detect the presence of HCV antibodies, using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. To receive their bonus, healthcare providers were required to inform the National Health Insurance Fund about performed tests. Patients who tested positive were referred to either a gastroenterologist or an infectious disease specialist. HCV RNA testing was conducted to confirm the current infection. If the test result was positive, the doctor would prescribe direct-acting antiviral (DAA) therapy.

Data on screened seropositive and seronegative individuals from the birth cohort and risk groups (such as PWID or individuals living with HIV) were received from the National Health Insurance Fund. This information was gathered for the period from May 5, 2022, to April 30, 2023, and was organized by sex and ten-year age groups. In the first year of screening, anti-HCV testing was conducted on 783,375 individuals in the birth cohort (41.8 % men and 58.2 % women) and 6,709 individuals in the risk group (50 % men and 50 % women).

Modelling of the required interventions needed to reach WHO HCV elimination targets

The Markov disease progression model in Microsoft Excel® was used to outline the required interventions needed to reach WHO elimination targets, utilizing epidemiological data specific to Lithuania [67]. The model tracked the progression of HCV disease from acute infection to chronic infection, through stages such as end-stage liver disease, liver-related mortality, background mortality, or eventual cure. The country-specific inputs included the prevalence of anti-HCV by age and sex, the number of newly diagnosed viraemic cases, and the number of individuals treated. (Table 1). The data from the screening program included the number of anti-HCV cases since the beginning of the program, along with the viraemic rate. These data were adjusted to represent the Lithuanian population and further modelled to estimate the number of HCV RNA-positive cases within the country starting in 1950 through 2030. The annual number of treated patients was taken from the database of the National Health Insurance Fund [186]. Liver transplant data were obtained from the database of the Lithuanian National Transplant Bureau [187].

Table 1. *HCV disease burden model input parameters*

Parameter	Input	Year of estimate	Source
Anti-HCV prevalence	1.51 %	2022–2023	First-year screening data
Newly viraemic diagnosed	11,769	2022–2023	Calculated from screening data
Number treated	5269	2022–2023	National Health Insurance Fund [186]
Viremic rate	58.2 %	2022–2023	Calculated from the data of pilot study in Klaipėda
Liver transplants	32	2022	Lithuanian National Transplant Bureau [187]

Three different scenarios were developed within the model to estimate the HCV disease burden in Lithuania before and after the implementation of the HCV screening program: (1) Standard of Care prior to 2022, (2) National Screening Program, and (3) WHO Elimination. Within

these scenarios, the burden of hepatitis C within the country was examined through end-stage liver disease outcomes: HCV-related deaths, cases of hepatocellular carcinoma and cases of decompensated cirrhosis. The scenarios used within the analysis are described below.

RESULTS

Helicobacter pylori infection study

In Kaunas city, the seroprevalence of *H. pylori* IgG antibodies was found to be 66.0 % among men and 59.3 % among women (Table 2). The highest prevalence of *H. pylori* antibodies was observed among men aged 55–64 years, with a rate of 78.3 %, and among women aged 45–54 years, where the prevalence was 67.1 %. In contrast, *H. pylori* infection was least common among men and women aged 25–34 years, with prevalence rates of 50.5 % and 47.4 %, respectively (Table 2).

Table 2. The prevalence of *H. pylori* antibodies in the population of Kaunas city by sex and age

Age groups (years)	Men (N = 526)				Women (N = 520)				Total (N = 1046)				p between men and women
	HP+		HP-		HP+		HP-		HP+		HP-		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
25–34	51	50.5 ^a	50	49.5	37	47.4 ^b	41	52.6	88	49.2 ^c	91	50.8	0.685
35–44	90	60.4 ^a	59	39.6	83	64.8	45	35.2	173	62.5 ^d	104	37.4	0.447
45–54	94	75.8	30	24.2	100	67.1	49	32.9	194	71.1	79	28.9	0.115
55–64	119	78.3	33	21.7	95	57.6	70	42.4	214	67.5	103	32.4	<0.001
Total (age-standardized rate)	354	66.0	172	34.0	315	59.3	205	40.7	669	61.8	377	38.2	0.024
p between age groups	<0.001				0.019				<0.001				

HP+ – *H. pylori*-seropositive; HP- – *H. pylori*-seronegative.

^ap < 0.05, compared to age groups 45–54 or 55–64; ^bp < 0.05, compared to age groups 35–44 or 45–54; ^cp < 0.05, compared to other age groups; ^dp < 0.05, compared to age group 45–54 (z test with Bonferroni correction).

H. pylori antibodies were detected more frequently in subjects with secondary and lower education compared to those with college and university education, with rates of 72.2 %, 57.3 %, and 60.6 %, respectively (p = 0.001). Individuals who used tap water during childhood were less likely to be infected with *H. pylori* compared to those who used well water, 69.6 % and 61.8 % respectively (p = 0.022). Additionally, a higher prevalence of *H. pylori* antibodies was observed in those who did not have access to hot water in their homes during their childhood.

A multivariable logistic regression analysis revealed that women had lower odds of having serum *H. pylori* antibodies compared to men (Table 3). Additionally, the odds of having *H. pylori* antibodies increased significantly with age, rising by 2 % each year ($p < 0.001$). Furthermore, individuals with higher education levels had significantly lower odds of being infected with *H. pylori* compared to those with secondary education or lower. Conversely, the odds of *H. pylori* infection were not found to be associated with childhood place of residence, the source of drinking water, or the availability of hot water in the home during their childhood.

Table 3. Odds ratios of having *H. pylori* antibodies according to the factors analysed (multivariable logistic regression analysis)

Factors	OR	95 % CI	p
Gender			
Men	1		
Women	0.76	0.58–0.98	0.036
Age*	1.02	1.01–1.04	<0.001
Education			
Secondary and lower	1		
College, applied university	0.48	0.30–0.77	0.002
University	0.66	0.49–0.89	0.006
Place of residence in childhood			
City	1		
Village	1.03	0.72–1.48	0.876
Drinking water was obtained from the tap			
Yes	1		
No	1.16	0.75–1.78	0.503
The house where the respondent lived in childhood had hot water			
Yes	1		
No	0.97	0.65–1.45	0.873

* Change in odds ratio each year; CI-confidence intervals

The majority of the participants (70.5 %) reported that they had never been tested for *H. pylori* infection. Among those who had been tested, 11.6 % showed no detectable antibodies. *H. pylori* antibodies were found in 15.0 % of the participants during previous testing. Out of 132 subjects who previously tested positive for *H. pylori*, 84.6 % received medication to eradicate the infection. In subjects who had taken medication to eradicate *H. pylori* infection, antibodies were again detected in 58.3 %.

Some of the participants reported experiencing gastrointestinal complaints in the past 30 days (Fig.1). No significant associations were found between the prevalence of *H. pylori* antibodies and gastrointestinal complaints.

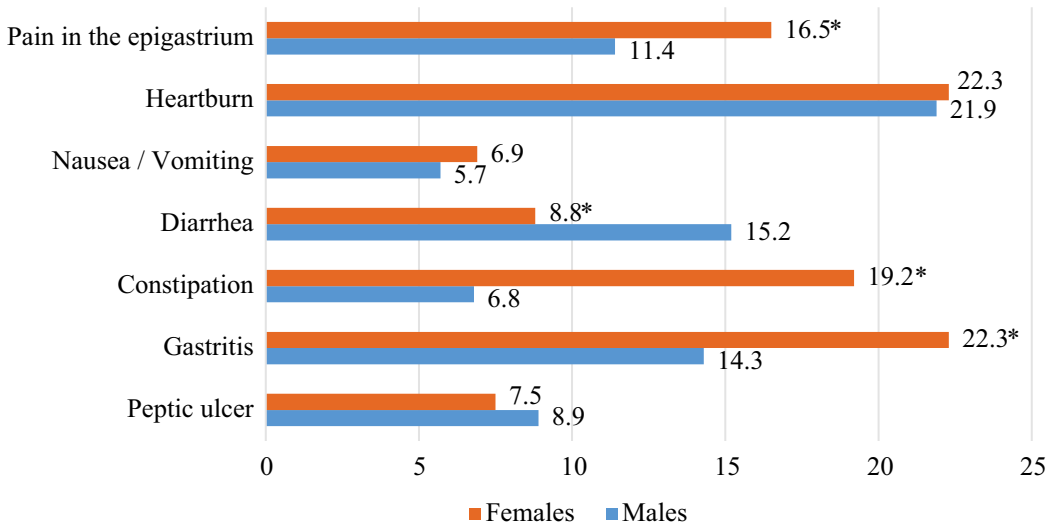


Fig. 1. The frequency of gastrointestinal complaints in the past 30 days and the prevalence of gastritis and peptic ulcer disease among males and females.

A study conducted among LUHS students revealed that the highest seroprevalence of antibodies against *H. pylori* was found in 1995, at 51.7 %. This percentage decreased in subsequent studies in 2012 and 2016, reaching 14.2 % in 2020 (Fig. 2). Statistically significant differences in the prevalence of *H. pylori* were observed between all study years, with the exception of the comparison between 2012 and 2016, where no significant difference was found ($p < 0.05$).

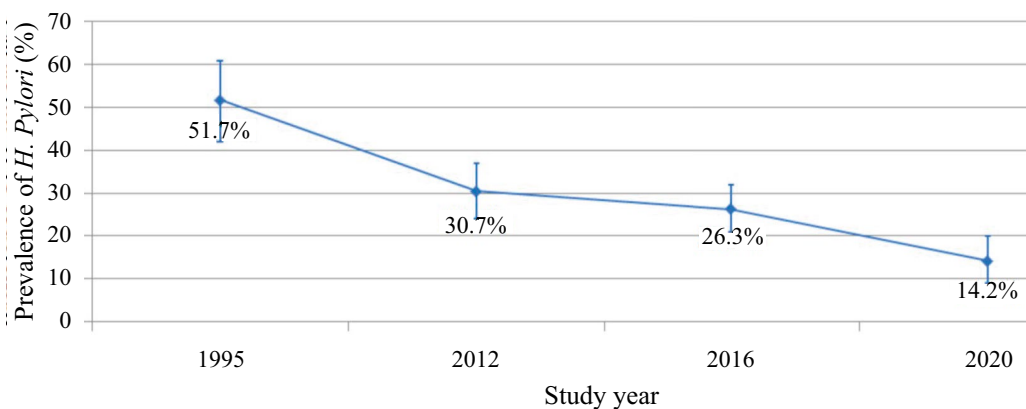


Fig. 2. Changes in the seroprevalence of *H. pylori* among students of Lithuanian University of Health Sciences over the last 25 years.

Many students reported experiencing various dyspeptic symptoms, although most cases were mild (Table 4). In 2020, the most common complaints among students included borborygmus, hunger-like pain, epigastric fullness, and belching. No associations were found between the seroprevalence of *H. pylori* antibodies and the frequency as well as intensity of the reported dyspeptic symptoms (Table 4).

Table 4. Intensity of upper gastrointestinal tract symptoms in *H. pylori* seropositive (HP+) and *H. pylori* seronegative (HP-) students

Dyspeptic symptoms	HP+			HP-			P
	Mean and SD	Median	Inter-quartile range	Mean and SD	Median	Inter-quartile range	
Epigastric discomfort	2.5 ± 1.5	2.5	3	2.1 ± 1.4	2	2	> 0.05
Heartburn	2.0 ± 1.4	1	3	2.3 ± 1.6	2	2	> 0.05
Regurgitation	1.4 ± 0.9	1	1	1.7 ± 1.2	1	1	> 0.05
Hunger-like pain	1.6 ± 0.9	1	1	2.1 ± 1.1	2	2	> 0.05
Nausea	1.6 ± 0.7	1.5	1	2.2 ± 1.5	2	2	> 0.05
Borborygmus	1.9 ± 1.2	1	2	2.5 ± 1.3	2	2	> 0.05
Epigastric fullness	2.3 ± 1.3	2	2	2.2 ± 1.3	2	2	> 0.05
Belching	1.5 ± 0.5	1.5	1	1.7 ± 1.1	1	1	> 0.05

HP+ – *H. pylori*-seropositive; HP- – *H. pylori*-seronegative; SD – standard deviation

Hepatitis C virus infection study

Mortality rates from chronic hepatitis C, which was the underlying cause of death, rose from 0.12 per 100,000 population in 2001 to 0.92 per 100,000 in 2015. Subsequently, this rate gradually declined, reaching 0.54 per 100,000 population in 2020 (Fig. 3). During the study period, mortality rates from chronic hepatitis C were lower in women compared to men. From 2010 to 2019, there was an increase in mortality rates from unspecified liver cirrhosis with hepatitis C as contributory cause; however, in 2020, this rate decreased. Additionally, mortality from hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C also rose, particularly among men, reaching a rate of 1.03 per 100,000 men in 2020.

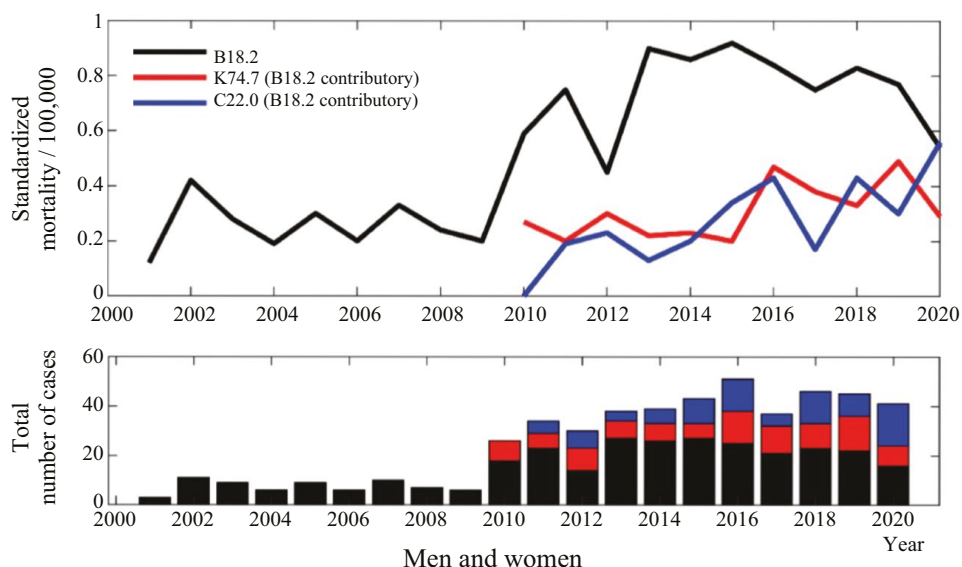


Fig. 3. Total annual age-standardized mortality rates per 100 000 population for chronic hepatitis C (B18.2) as underlying cause, as well as unspecified liver cirrhosis (K74.6) and hepatocellular carcinoma (C22) with chronic hepatitis C as a contributory cause

The Joinpoint regression analyses determined only one joinpoint in female mortality from chronic hepatitis C, which was identified in 2016. From 2001 to 2016, the annual female mortality rate due to chronic hepatitis C increased significantly by 8.8 %. Between 2016 and 2020, there was a tendency for female mortality to decrease, although this change was not statistically significant. In contrast, male mortality from chronic hepatitis C increased significantly by 10.8 % annually during the same 2001–2020 period.

Throughout the entire study period (2010-2020), no significant changes were observed in mortality from unspecified liver cirrhosis when identified as the underlying cause of death with chronic hepatitis C as a contributory cause. However, male mortality from hepatocellular carcinoma, which was identified as the underlying cause of death with chronic hepatitis C as a contributory cause, increased significantly by 15 % per year, while female mortality in this category did not show any significant changes.

An analysis of medical documentation for patients visiting LUHS Hospital Kaunas Clinics from 2018 to 2021 revealed that 262 patients were diagnosed with liver cirrhosis (Table 5). Among these patients, 106 (40.5 %) were infected with HCV. In men, the highest proportion of HCV infections (57.9 %) occurred in the 50–59 age group, whereas in women, the proportion increased from the youngest age group to the oldest. During the years 2018 to 2020, hepatocellular carcinoma was diagnosed in 197 patients at the hospital. HCV infection was present in 43.2 % of men and 69.4 % of women diagnosed with hepatocellular carcinoma. The highest proportions of HCV-infected men and women with this condition were also found in the 50–59 age group, at 76.2 % and 76.9 %, respectively. Between 2000 and 2021, a total of 107 liver transplantations were performed at LUHS Hospital Kaunas Clinics. Among those who underwent transplantation, 41.4 % of the men and 27.3 % of the women were infected with HCV.

Table 5. Prevalence of chronic hepatitis C virus infection among patients with liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplant patients, according to gender and age (data of LUHS Hospital Kaunas Clinics)

Gender	Age groups (years)					p between age groups
	Under 50	50–59	60–69	70 and older	Total	
Liver cirrhosis (n = 262)						
Men n (%)	17 (37.0)	33 (57.9)**	7 (23.3)	2 (15.4)	59 (40.4)	0.002
Women n (%)	5 (21.7)*	17 (37.0)	12 (46.2)	13 (61.9)*	47 (40.5)	0.047
Total n (%)	22 (31.9)*	50 (48.5)*	19 (33.9)	15 (44.1)	106 (40.5)	0.108
Hepatocellular carcinoma (n = 197)						
Men n (%)	7 (70.0)	32 (76.2)*	16 (30.2)	9 (20.9)*	64 (43.2)	< 0.001
Women n (%)	2 (66.7)	10 (76.9)	10 (66.7)	12 (66.7)	34 (69.4)	0.925
Total n (%)	9 (69.2)	42 (76.4)*	26 (38.2)*	21 (34.4)	98 (49.7)	< 0.001
Liver transplantation (n = 107)						
Men n (%)	12 (40)	16 (43.2)	1 (33.3)	0	29 (41.4)	0.925
Women n (%)	2 (15.4)	4 (33.3)	3 (42.9)	0	9 (27.3)	0.701
Total n (%)	14 (32.6)	20 (40.8)	4 (40.0)	0	38 (36.9)	0.790

*p < 0.05 between marked age groups (z test with Bonferroni correction), **p < 0.05 compared to other age groups (z test with Bonferroni correction)

From November 2020 to December 2022, 13743 patients (47.9 % men and 52.1 % women) were screened at the Jūrininkų primary health care center in Klaipėda. Positive test results were found in 292 patients, accounting for 2.1 % of those screened (Table 6). Among all screened patients, 12689 (92.3 %) were born between 1945 and 1994, and of these, 284 (2.2 %) tested seropositive for HCV antibodies. The seroprevalence of HCV antibodies was higher in men than in women, at 2.9 % compared to 1.4 %. Among men, the highest HCV seroprevalence was observed in the age groups 50–59 years (4.0 %) and 40–49 years (3.8 %), followed by those aged 30–39 years (3.8 %). No statistically significant differences were found between the age groups in women.

Table 6. Anti-HCV seroprevalence among the individuals screened at the Jūrininkų primary health care center in Klaipėda

Age groups (years)	Men (N = 6583)		Women (N = 7160)		Total (N = 13743)		p between men and women
	N	%	N	%	N	%	
20–29	2	0.5*	1	0.3	3	0.4*	0.673
30–39	27	3.8	7	1.0	34	2.3	< 0.001
40–49	48	3.8**	9	0.9	57	2.6**	< 0.001
50–59	63	4.0***	38	2.1	101	3.0**	0.001
60–69	34	2.1	35	1.8	69	1.9	0.608
70–79	12	1.5	10	0.9	22	1.2	0.269
≥80	3	2.1	3	1.1	6	1.4	0.417
p between age groups	< 0.001		0.025		< 0.001		
Total	189	2.9	103	1.4	292	2.1	

*p < 0,05 compared to age groups 30–39; 40–49; 50–59 (z test with Bonferroni correction);

** p < 0,05 compared to age group 70–79 (z test with Bonferroni correction);

***p < 0,05 compared to age groups 60–69 and 70–79 (z test with Bonferroni correction).

A total of 420 individuals participated in the case-control study, comprising 52.1 % men and 47.3 % women (Table 7). The prevalence of potential risk factors was higher among individuals who were anti-HCV seropositive compared to those who were seronegative. The proportion of anti-HCV seropositive participants who reported having had a blood transfusion before 1993 was 5.3 times greater than that of seronegative individuals. Among the anti-HCV positive cases, the prevalence of being blood donors before 1993 was 3.4 times higher, and those with tattoos was 4.8 times higher compared to the control group. Additionally, 18.8 % of HCV-positive patients reported injecting illegal drugs, and 25.0 % had been imprisoned for more than three

months. These last two risk factors were not reported by any participants in the control group.

Table 7. Prevalence (%) of possible risk factors for hepatitis C virus infection in anti-HCV seropositive and seronegative individuals (case-control study)

Risk factor	Men (N = 219)			Women (N = 201)			Total (N = 420)		
	Anti HCV+	Anti HCV-	p	Anti HCV+	Anti-HCV -	p	Anti HCV+	Anti-HCV -	p
	N = 73	N = 146		N = 67	N = 134		N = 140	N = 280	
Blood transfusion before 1993	13.7	2.1	0.001	20.9	4.5	0.001	17.1	3.2	< 0.001
Blood donors before 1993	46.6	15.1	< 0.001	29.9	7.5	< 0.001	38.6	11.4	< 0.001
Tattoo	52.1	8.2	< 0.001	18.2	6.7	0.010	36.0	7.5	< 0.001
Endoscopy	41.7	50.7	0.210	59.7	56.7	0.686	50.4	53.6	0.535
Surgical interventions	65.8	71.2	0.407	50.7	67.3	0.024	58.6	69.3	0.029
Injection of illegal drugs	30.1	-		6.1	-		18.8	-	
Being in prison for more than 3 months	39.0	-		8.2	-		25.0	-	

Anti HCV+ are seropositive; anti HCV- are seronegative.

The multivariable logistic regression analysis, which included all eight variables, revealed that the odds of testing positive for HCV antibodies in patients who reported receiving a blood transfusion before 1993 were 7.21 times higher compared to those who either did not receive a blood transfusion or had one later (Table 8). Additionally, anti-HCV were detected more frequently among individuals who had been blood donors before 1993, with an odds ratio of 6.89 (95 % CI 3.65–12.99) compared to those who were not donors or who donated blood later. Furthermore, having a tattoo increased the odds of anti-HCV seropositivity by 16.09 times. Conversely, the odds of testing positive for anti-HCV were lower among patients who had undergone surgical interventions. Moreover, the likelihood of being positive for anti-HCV decreased with advancing age.

Table 8. Odds ratios (95 % CI) of positive anti-HCV test by possible risk factors (multivariable logistic regression analysis)

Risk factor	Multivariable analysis*		
	OR	95 % CI	p
Blood transfusion before 1993 vs. no or later	7.21	2.90–17.91	< 0.001
Blood donors before 1993 vs. no or later	6.89	3.65–12.99	< 0.001
Tattoo done in a professional studio vs. no	1.37	0.53–3.55	0.524
Tattoo done in an unprofessional studio vs. no	16.09	6.68–38.74	< 0.001
Endoscopy vs. no	0.96	0.58–1.57	0.863
Surgery interventions vs. no	0.59	0.35–0.97	0.039
Women vs. men	0.62	0.37–1.02	0.064
Age**	0.96	0.94–0.98	0.001

*All eight variables are included; **Change in odds of a positive anti-HCV test over one year; OR – odds ratio; CI – confidence intervals.

Hepatitis C screening in Lithuania: first-year results

At the beginning of 2022, approximately 1.8 million individuals born between 1945 and 1994 were living in Lithuania. From May 5, 2022, to April 30, 2023, a total of 790,070 individuals underwent HCV antibody testing. This means that 44 % of the target population was screened during the first year of the program.

Among those tested, 11,943 individuals (1.5 %) received positive anti-HCV test results (Table 9). The prevalence of anti-HCV was higher among males (1.9 %) compared to females (1.2 %), and this trend was consistent across all age groups. The highest anti-HCV seroprevalence was found among males born between 1965 and 1984.

Within the high-risk groups of people who inject drugs (PWID) and individuals living with HIV, 2,087 anti-HCV seropositive individuals were identified (Table 9). These numbers represent an almost 30-fold higher anti-HCV seroprevalence compared to the 1945-1994 birth cohort, with seroprevalence rates of 31.1 % and 1.3 %, respectively. No significant differences between males and females were found across all age groups, except for the youngest individuals born after 1994. In this age group, the prevalence among males was 21.6 %, while among females, it was 5.5 %.

Anti-HCV prevalence in ten Lithuanian counties ranged from 1.2 % in Telšiai county to 1.9 % in Klaipėda county.

Table 9. Anti-HCV seroprevalence in 1945–1994 birth cohort and risk group by age and sex

Sex	Year of birth							Total
	1935–1944	1945–1954	1955–1964	1965–1974	1975–1984	1985–1994	>1994	
1945-1994 birth cohort								
Males N (%)	-	588 (1.2)	1334 (1.6*)	1590 (1.9*#)	1220 (1.8*#)	491 (1.1*)	-	5223 (1.6*)
Females N (%)	-	946 (1.1)	1419 (1.1)	1219 (1.1)	675 (1.0)	374 (0.6#)	-	4633 (1.0)
Total N (%)	-	1534 (1.1)	2753 (1.3)	2809 (1.5#)	1895 (1.4)	865 (0.8)	-	9856 (1.3)
Risk group								
Males N (%)	2 (7.1)	117 (26.2)	256 (35.0)	300 (35.2)	250 (33.4)	147 (30.1)	11 (21.6**)	1083 (32.3)
Females N (%)	4 (6.8)	159 (21.8)	288 (31.2)	248 (32.3)	149 (35.5)	153 (38.7)	3 (5.5)	1004 (29.9)
Total N (%)	6 (6.9)	276 (23.5)	544 (32.9)	548 (33.8)	399 (34.2)	300 (34.0)	14 (13.2)	2087 (31.1)
1945-1994 birth cohort and risk group								
Males N (%)	2 (7.1)	705 (1.4)	1590 (1.8*)	1890 (2.3*#)	1470 (2.2*#)	638 (1.5*)	11 (21.6*)	6306 (1.9*)
Females N (%)	4 (6.8)	1105 (1.3)	1707 (1.3)	1467 (1.3)	824 (1.2)	527 (0.8)	3 (5.5)	5637 (1.2)
Total N (%)	6 (6.9)	1810 (1.3)	3297 (1.5)	3357 (1.7#)	2294 (1.7#)	1165 (1.1)	14 (13.2)	11943 (1.5)

* $p < 0.001$ compared with females; ** $p = 0.02$ compared with females; # $p < 0.001$ compared with other age groups.

A total of 4,632 patients were treated with DAA during the first year of screening. The number of patients treated per month increased 4.9 times from May 2022 to March 2023, rising from 148 to 728.

Assessing the potential for eliminating hepatitis C by 2030

Three different scenarios were compared using various inputs from the screening program in the model. The treatment and diagnosis levels for every scenario are outlined in Table 10.

1. Standard of Care prior to 2022

This scenario examines the situation in Lithuania prior to the introduction of the HCV elimination program. In this scenario, it is assumed that there were restrictions based on liver fibrosis, allowing only patients with fibrosis levels

of F2 and higher access to treatment. Additionally, treatment was limited to individuals aged 15 to 74.

The scenario estimated that there would be 21,400 infections at the beginning of 2022. However, only about 43 % of these infections, which is approximately 9,300, would be diagnosed by the year 2030. Out of all the infections, only an estimated 7 % would receive treatment. In 2021, it was estimated that there would be 90 liver-related deaths and around 70 cases of hepatocellular carcinoma.

2. National Screening Program

This scenario considered the implementation of the HCV screening program, which began on May 5, 2022. According to data from this program, the prevalence of anti-HCV among tested individuals is 1.51 %. This scenario assumes that treatment access is restricted to patients with fibrosis levels F2 and higher, and that treatment is limited to individuals aged 15 to 74.

The implementation of the National Screening Program significantly increased the number of screened individuals, with 460,250 in 2022 and 851,380 in 2023 (Table 10). As a result of this increase, Lithuania diagnosed 4,360 patients in 2022 and 7,410 patients in 2023, treating 1,570 patients in 2022 and 3,700 in 2023. Based on these trends, the model estimates that 20,400 viremic infections remained in the country at the beginning of 2022, decreasing to 18,900 at the beginning of 2023. The HCV screening program accounted for 61 % (12,500) of diagnoses in 2022, which increased to 96 % (18,100) in 2023. A similar increase was observed in treatment levels; an estimated 8 % (1,600) of the infected population was treated in 2022, rising to 13 % (2,400) by 2023. If the screening program remains unchanged after 2023, it is estimated that 12,600 viremic infections will still exist by 2030, with 98 % (12,300) of these patients diagnosed and only 4 % of total infections treated. In comparison to the Standard of Care prior to 2022, the cumulative outcomes from 2015 to 2030 would result in one new infection avoided, 100 lives saved from liver-related deaths, 80 cases of decompensated cirrhosis averted, and 100 cases of hepatocellular carcinoma prevented due to the screening program (Fig. 4).

3. WHO HCV Elimination

This scenario is for achieving the WHO HCV elimination targets in Lithuania by the year 2030. To reach these targets, the country must implement increased interventions aimed at achieving an 80 % reduction in new infections and a 65 % reduction in liver-related deaths compared to 2015 levels. The scenario also includes achieving 90 % diagnosis coverage and ensuring that 80 % of those diagnosed received treatment. Additionally, all fibrosis restrictions must be lifted, and individuals up to 84 years old must be eligible for treatment.

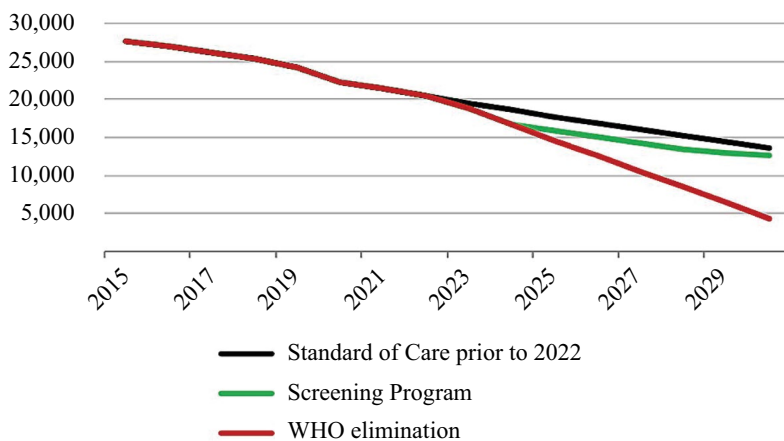
WHO elimination targets would be reached in Lithuania with an excess of 491760 screened individuals. It is estimated that 488,370 of these will occur in 2024 (Table 10). To meet elimination targets, 2,180 patients need to be treated annually starting in 2024 through 2030, along with 500 new diagnoses during the same period. Additionally, treatment eligibility criteria would have to be expanded to include patients with F0 and F1 fibrosis stages. If all the outlined measures are implemented, it is estimated that 4,380 infections will remain at the beginning of 2030. Compared to the Standard of Care prior to 2022 strategy, cumulative outcomes from 2015 to 2030 would yield 1,000 new infections avoided, 150 lives saved from liver-related deaths, 90 new cases of decompensated cirrhosis averted, and 110 new cases of hepatocellular carcinoma avoided (Fig.4).

Table 10. Disease input parameters for the scenarios

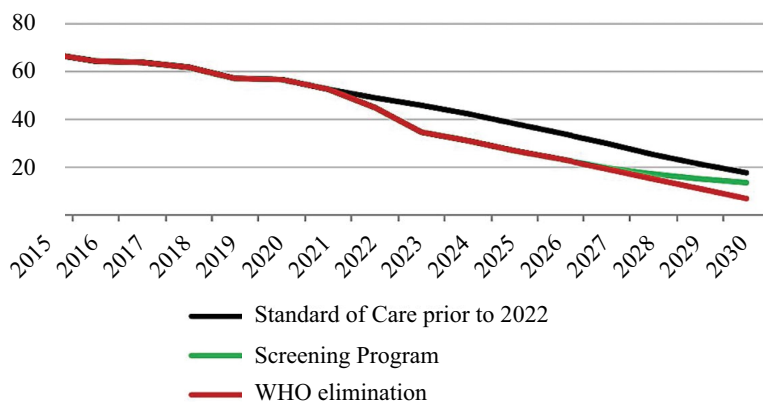
Scenarios	2020	2022	2023	2024	2025	2030
Treated						
Standard of Care prior to 2022	930	960	960	960	960	960
Screening Program	930	1570	3700	960	960	960
WHO Elimination	930	1570	3700	2180	2180	2180
Viraemic newly diagnosed						
Standard of Care prior to 2022	1520	1920	1920	1920	1920	1920
Screening Program	930	4360	7410	960	960	960
WHO Elimination	930	4360	7410	500	500	500
Liver fibrosis stage for treatment eligibility						
Standard of Care prior to 2022	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2
Screening Program	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2
WHO Elimination	≥F2	≥F2	≥F2	≥F0	≥F0	≥F0
Anti-HCV tests						
Screening Program		460250	851380			
WHO Elimination†		460250	851380	488370	740	270
Incident cases of chronic HCV*						
Screening Program	610	580	570	560	550	500
WHO Elimination	610	580	570	520	450	160
Age limits for treatment eligibility						
Screening Program	15–74	15–74	15–74	15–74	15–74	15–74
WHO Elimination	15–74	15–74	15–74	15–84	15–84	15–84
Sustained virological response	99 %	99 %	99 %	99 %	99 %	99 %

*Modelled outputs

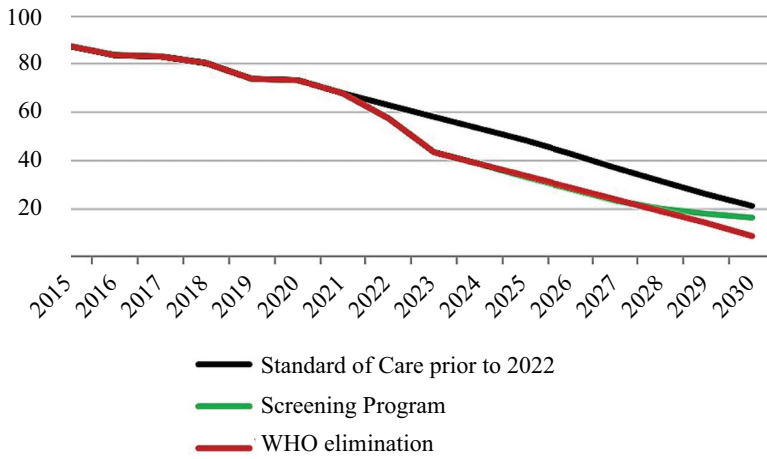
a. Total infected cases (viremic) – Lithuania



b. Incidence – decompensated cirrhosis – Lithuania



c. Incidence – HCC – Lithuania



d. Incidence – related deaths – Lithuania

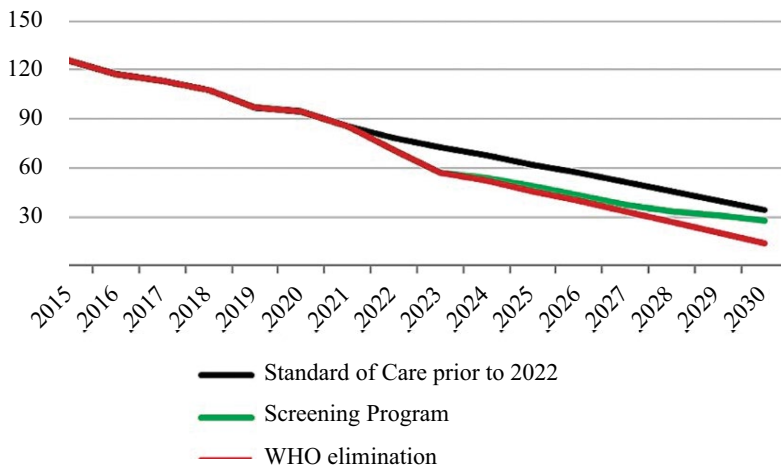


Fig. 4. Hepatitis disease burden outcomes by scenario in Lithuania, modelled from 2015–2030: (a) Total number of viraemic HCV infections; (b) Total number of incident cases of decompensated cirrhosis; (c) Total number of incident cases of hepatocellular carcinoma; (d) Total number of incident cases of HCV liver-related deaths

CONCLUSIONS

1. *H. pylori* IgG antibodies were detected in a large proportion of Kaunas city residents aged 25–64 years, with a higher prevalence among men (66 %) compared to women (59.3 %). The prevalence of antibodies increased with age, peaking in the 45 to 54 age group at 71.1 %. *H. pylori* infection was more common among individuals with secondary or lower education compared to those with higher education. Despite the fact that the majority (84.6 %) of subjects previously found to have antibodies were undergoing treatment, nearly half of them still tested positive for antibodies. Additionally, the seroprevalence of *H. pylori* antibodies among LUHS students has decreased significantly over the past 25 years, dropping from 51.7 % in 1995 to 14.2 % in 2020. Moreover, in both the Kaunas city population and the LUHS student population, the detection of antibodies was not associated with any gastrointestinal complaints
2. Between 2010 and 2020, mortality rates for chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma among Lithuanian men with hepatitis C listed as a contributing cause of death increased by 10.8 % and 15 % per year, respectively. For women, hepatitis C mortality rose by 8.8 % annually until 2016, and has remained stable since then. Men are more likely to die from chronic hepatitis C than women. The hepatitis C virus was detected in 40.5 % of patients with cirrhosis, 49.7 % of patients with hepatocellular carcinoma, and 36.9 % of patients who underwent liver transplantation.
3. Antibodies to the hepatitis C virus were detected in 2.1 % of patients at the Klaipėda Jūrininkų Health Care Centre, with a higher prevalence observed in men compared to women. The prevalence of these antibodies increased with age, peaking in the 50–59 age group at 3.0 %. A multivariable logistic regression analysis identified several risk factors for hepatitis C virus infection, including receiving blood transfusions and donating blood before 1993, as well as tattooing conducted in non-professional settings. Additionally, 18.8 % of those infected reported using injecting drugs, and 25 % had been incarcerated for more than three months.
4. Family doctors in Lithuania have actively participated in the hepatitis C screening program, achieving a screening rate of 44 % of the target population in its first year. The prevalence of hepatitis C antibodies was found to be 1.3 % in the 1945–1994 birth cohort, 31.1 % in the at-risk cohort, and 1.5 % when considering both groups combined. Antibodies

were detected more frequently in men (1.9 %) than in women (1.2 %). The highest prevalence of antibodies occurred among men born between 1965 and 1984. Additionally, the number of patients receiving treatment increased significantly, rising from 148 in May 2022 to 728 by March 2023 – a 4.9-fold increase.

5. The scenario modelling using the Markov disease progression model has shown that if all patients infected with the hepatitis C virus in Lithuania are treated, regardless of their fibrosis stage, and if treatment coverage increases, it would be feasible to achieve the WHO hepatitis C elimination targets by 2030. This approach could prevent 1,000 new cases of hepatitis C infection, save 150 lives from liver-related fatalities, and avert 90 new cases of decompensated cirrhosis and 110 cases of hepatocellular carcinoma.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553–64.
2. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, Kuo CL, Chang YY, Meng FT, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024;166(4):605–19.
3. Öztekin M, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases*. 2021;9(4):1–19.
4. Schulz C, Kupčinskas J. Review - *Helicobacter pylori* and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter*. 2020;25(1):e12738.
5. Franceschi F, Covino M, Roubaud Baudron C. Review: *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12636.
6. International Agency for Research on Cancer (IARC). Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter Pylori*. 1994;61(1):1–241.
7. Higienos institutas. Sveikatos statistikos duomenų portalas. [cited 2024 Jun 14]; Available from: https://stat.hi.lt/user-report-view.aspx?group_id=20
8. Brown LM. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283–97.
9. Mezmale L, Coelho LG, Bordin D, Leja M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020;25(1):e12734.
10. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9.
11. Roberts SE, Morrison-Rees S, Samuel DG, Thorne K, Akbari A, Williams JG. Review article: The prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(3):334–45.
12. Kupcinskas J, Leja M. Management of *Helicobacter pylori*-Related Diseases in the Baltic States. *Dig Di*. 2014;32(3):295–301.
13. Ruibys G.; Denapiene G.; Wright R.A.; Irmus A. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in Lithuanian Children. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2004;99(S32).
14. Jonaitis L, Ivanauskas A, Janciauskas D, Funka K, Sudraba A, Tolmanis I at al. Precancerous gastric conditions in high *Helicobacter pylori* prevalence areas: comparison between Eastern European (Lithuanian, Latvian) and Asian (Taiwanese) patients. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43(8):623–9.
15. Bornschein J, Mark Pritchard D. Myths and misconceptions in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13(3):245–53.
16. Weyermann M, Rothenbacher D BH. Acquisition of *Helicobacter Pylori* Infection in Early Childhood Independent Contributions of Infected Mothers, Fathers, and Siblings. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):182–9.
17. Travis PB, Goodman KJ, O'Rourke KM, Groves FD, Sinha D, Nicholas JS et al. The association of drinking water quality and sewage disposal with *Helicobacter pylori* incidence in infants: The potential role of water-borne transmission. *J Water Health. J Water Health*. 2010;8(1):192–203.
18. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Goodman KJ, Axon ATR, Moayyedi P. Effect of sibling number in the household and birth order on prevalence of *Helicobacter pylori*: A cross-sectional study. *Int J Epidemiol*. 2007;36(6):1327–33.

19. Farhadkhani M, Nikaeen M, Hassanzadeh A, Nikmanesh B. Potential transmission sources of *Helicobacter pylori* infection: Detection of *H. pylori* in various environmental samples. *J Environ Health Sci Eng*. 2019;17(1):129–34.
20. Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G, et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: State of the art. *Acta Biomedica*. 2018;89(6):72–6.
21. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2024: Action for Access in Low- and Middle-Income Countries [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2024 Aug 20]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240091672>.
22. Blach S, Terrault NA, Tacke F, Gamkrelidze I, Craxi A, Tanaka J, et al. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(5):396–415.
23. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021;73(1):4–13.
24. Ireland G, Simmons R, Hickman M, Ramsay M, Sabin C, Mandal S. Monitoring liver transplant rates in persons diagnosed with hepatitis C: A data linkage study, England 2008 to 2017. *Eurosurveillance*. 2019;24(41):1900176.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Prevention of hepatitis B and C in the EU/EEA. 2022. [cited 2022 Dec 1]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/prevention-hepatitis-b-and-c-eueea>
26. Thomadakis C, Gountas I, Duffell E, Gountas K, Bluemel B, Seyler T, et al. Prevalence of chronic HCV infection in EU/EEA countries in 2019 using multiparameter evidence synthesis. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2023;36:100792.
27. V-915 Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. gruodžio 5 d. įsakymo Nr. V-943 „Dėl pirminės ambulatorinės asmens sveikatos priežiūros paslaugų teikimo organizavimo ir šių paslaugų išlaidų apmokėjimo tvarkos aprašo tvirtinimo“ pakeitimo [Internet]. [cited 2024 Aug 20]. Available from: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/9996db70ccaa11ecb69ea7b9ba9d787b>
28. Liakina V, Valantinas J. Anti-HCV prevalence in the general population of Lithuania. *Medical Science Monitor*. 2012;18(3):28–35.
29. Grubyte S, Urboniene J, Nedzinskiene L, Jancoriene L. The epidemiological patterns of hepatitis C in Lithuania: Changes in surveillance from 2005 to 2018. *Medicina (Lithuania)*. 2021;57(10):1120.
30. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis*. 2014;46 Suppl 5:S158–64.
31. Singh J, Stoitsova S, Zakrzewska K, Henszel L, Rosińska M, Duffell E. Healthcare-associated hepatitis B and C transmission to patients in the EU/EEA and UK: a systematic review of reported outbreaks between 2006 and 2021. *BMC Public Health*. 2022;22(1):2260.
32. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol*. 2003;10:412–8.
33. Degenhardt L, Webb P, Colledge-Frisby S, Ireland J, Wheeler A, Ottaviano S, et al. Epidemiology of injecting drug use, prevalence of injecting-related harm, and exposure to behavioural and environmental risks among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2023;11(5):659–72.
34. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1736–88.

35. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: A perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis.* 2000;20(1):17–35.
36. World Health Organization. Global health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: Towards Ending Viral Hepatitis. 2016. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>
37. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: The toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1176–92.
38. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: The COSMOS randomised study. *The Lancet.* 2014;384(9956):1756–65.
39. Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, Pearson SD, Ollendorf DA, Fox RK, et al. Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naïve Population. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):65–73.
40. Buti M, Domínguez-Hernández R, Oyagüez I, Casado MA, Esteban R. Cost-effectiveness analysis of ledipasvir/sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C: Treatment of patients with absence or mild fibrosis compared to patients with advanced fibrosis. *J Viral Hepat.* 2017;24(9):750–8.
41. Krauth C, Rossol S, Ortsäter G, Kautz A, Krüger K, Herder B, et al. Elimination of hepatitis C virus in Germany: modelling the cost-effectiveness of HCV screening strategies. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1019.
42. Eckman MH, Ward JW, Sherman KE. Cost Effectiveness of Universal Screening for Hepatitis C Virus Infection in the Era of Direct-Acting, Pangenotypic Treatment Regimens. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(5):930–9.
43. Tatar M, Keeshin SW, Mailliard M, Wilson FA. Cost-effectiveness of universal and targeted hepatitis C virus screening in the United States. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):1–12.
44. Robin Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet.* 1983;321(8336):1273–5.
45. Marshall B, Adams PC. *Helicobacter pylori*: A Nobel pursuit? *Canadian Journal of Gastroenterology.* 2008;22(11):895–6.
46. Ali A, AlHussaini KI. *Helicobacter pylori*: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. *Microorganisms.* 2024;12(1):222.
47. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
48. Venneman K, Huybrechts I, Gunter MJ, Vandendaele L, Herrero R, Van Herck K. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter.* 2018;23(3):1–16.
49. Leja M, Cine E, Rudzite D, Vilkoite I, Huttunen T, Daugule I, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis in Latvia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(12):1410–7.
50. Celiński K, Kurzeja-Mirosław A, Słomka M, Cichoz-Lach H, Madro A, Kasztelan-Szczerbińska B. The effects of environmental factors on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in inhabitants of Lublin Province. *Ann Agric Environ Med.* 2006;13(2):185–91.
51. Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE. Secular trends in *helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: Evidence for sustained race/ethnic disparities. *Am J Epidemiol.* 2012;175(1):54–9.

52. Bai D, Liu K, Wang R, Zhang WH, Chen XZ, Hu JK. Prevalence Difference of *Helicobacter pylori* Infection Between Tibetan and Han Ethnicities in China: A Meta-analysis on Epidemiologic Studies (SIGES). *Asia Pac J Public Health*. 2023;35(2–3):103–11.
53. Alberts CJ, Jeske R, de Martel C, den Hollander WJ, Michel A, Prins M, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in six different ethnic groups living in Amsterdam: The HELIUS study. *Helicobacter*. 2020;25(3):e12687.
54. Lin SK, Lambert JR, Nicholson L, Lukito W, Wahlqvist M. Prevalence of *Helicobacter pylori* in a representative Anglo-Celtic population of urban Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13(5):505–10.
55. Murray LJ, McCrum EE, Evans AE, Bamford KB. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int J Epidemiol*. 1997;26(4):880–7.
56. Bálint L, Tiszai A, Kozák G, Dóczy I, Szekeres V, Inczeffi O, et al. Epidemiologic characteristics of *Helicobacter pylori* infection in southeast Hungary. *World J Gastroenterol*. 2019;25(42):6365–72.
57. Buckley MJM, O’Shea J, Grace A, English L, Keane C, Hourihan D, et al. A community-based study of the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and associated asymptomatic gastroduodenal pathology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(5):375–9.
58. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *Journal of Infectious Diseases*. 1998;178(4):1089–94.
59. Yuan C, Adeyoye D, Luk TT, Huang L, He Y, Xu Y, et al. The global prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):185–94.
60. Roma E, Panayiotou J, Pachoula J, Kafritsa Y, Constantinidou C, Mentis A, et al. Intrafamilial Spread of *Helicobacter pylori* Infection in Greece. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(8):711–5.
61. Thorat JV, Tambolkar S, Chitale MM, Biradar V, Jadhav RS. Association of *Helicobacter pylori* in Children With Self-Hand Hygiene, Maternal Hand Hygiene, Cooking, and Feeding Practices. *Cureus*. 2024;16(3):1–8.
62. Krueger WS, Hilborn ED, Converse RR, Wade TJ. Environmental risk factors associated with *Helicobacter pylori* seroprevalence in the United States: A cross-sectional analysis of NHANES data. *Epidemiol Infect*. 2015;143(12):2520–31.
63. Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, Brenner H. Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002;21(7):674–9.
64. Gebara ECE, Faria CM, Pannuti C, Chehter L, Mayer MPA, Lima LAPA. Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J Clin Periodontol*. 2006;33(5):329–33.
65. Nisha KJ, Nandakumar K, Shenoy KT, Janam P. Periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection: a community-based study using serology and rapid urease test. *J Investig Clin Dent*. 2016;7(1):37–45.
66. Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water’s role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: A review of the evidence. *Epidemiol Infect*. 2006;134(3):439–49.
67. Cameron EAB, Bell GD, Baldwin L, Powell KU, Williams SGJ. Long-term study of re-infection following successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(9):1355–8.

68. Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):773–9.
69. Houghton M. Hepatitis C virus: 30 years after its discovery. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(12):a037069.
70. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359–62.
71. Black AP, Wallace J, Binka M, Butt ZA. The challenges of viral hepatitis elimination: a global response to a global problem. *BMC Public Health*. 2023. p. 23(1):1042.
72. Li HC, Lo SY. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World J Hepatol*. 2015;7(10):1377–89.
73. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*. 1994;19(5):1321–4.
74. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology*. 2014;59:318–27.
75. Liakina V, Hamid S, Tanaka J, Olafsson S, Sharara AI, Alavian SM, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - Volume 3. *J Viral Hepat*. 2015;22:4–20.
76. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87.
77. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161–76.
78. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1):45–57.
79. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824–40.
80. Taherkhani R, Farshadpour F. Global elimination of hepatitis C virus infection: Progresses and the remaining challenges. *World J Hepatol*. 2017;9(33):1239–52.
81. Liakina V, Speiciene D, Irnius A, Valantinas J. Changes in hepatitis C virus infection routes and genotype distribution in a Lithuanian cohort with chronic hepatitis C. *Med Sci Monit*. 2009;15(4):17–23.
82. Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdelalim A, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
83. Mårdh O, Quinten C, Amato-Gauci AJ, Duffell E. Mortality from liver diseases attributable to hepatitis B and C in the EU/EEA—descriptive analysis and estimation of 2015 baseline. *Infect Dis*. 2020;52(9):625–37.
84. GBD 2019 Europe Hepatitis B & C Collaborators. Hepatitis B and C in Europe: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2023;8(9):701–16.
85. Manikat R, Ahmed A, Kim D. Current epidemiology of chronic liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2024;12:goae069.

86. Stasi C, Milli C, Voller F, Silvestri C. The Epidemiology of Chronic Hepatitis C: Where We Are Now. *Livers*. 2024;4(2):172–81.
87. Ambrozaitis A, Žagminas K, Balčiunaite G, Widell A. Hepatitis C in Lithuania: incidence, prevalence, risk factors and viral genotypes. *Clin Diagn Virol*. 1995;4(4):273–84.
88. Grubyte S. Epidemiological patterns and risk factors of hepatitis C infection in Lithuania. Doctoral dissertation: Vilnius; 2022.
89. Alter MJ. HCV routes of transmission: what goes around comes around. *Semin Liver Dis*. 2011;31(4):340–6.
90. Grubyte S, Urboniene J, Nedzinskiene L, Jelinskaite A, Zagminas K, Ambrozaitis A, et al. 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;16(2):e0246704.
91. de Lédighen V, Trimoulet P, Mannant PR, Dumas F, Champbenoit P, Baldit C, et al. Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: Long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years). *J Hepatol*. 2007;46(1):19–25.
92. Chung YS, Choi J yeon, Han MG, Park KR, Park SJ, Lee H, et al. A large healthcare-associated outbreak of hepatitis C virus genotype 1a in a clinic in Korea. *J Clin Virol*. 2018;106:53–7.
93. Folkema A, Wang HL, Wright K, Hirji MM, Andonov A, Bromley K, et al. An outbreak of hepatitis C virus attributed to the use of multi-dose vials at a colonoscopy clinic, Waterloo Region, Ontario. *Canada Communicable Disease Report*. 2021;47(4):224–31.
94. Saludes V, Esteve M, Casas I, Ausina V, Martró E. Hepatitis C virus transmission during colonoscopy evidenced by phylogenetic analysis. *J Clin Virol*. 2013;57(3):263–6.
95. Jadoul M, Poignet JL, Geddes C, Locatelli F, Medin C, Krajewska M, et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(4):904–9.
96. Greeviroj P, Lertussavavivat T, Thongsricome T, Takkavatakarn K, Phannajit J, Avihingsanon Y, et al. The world prevalence, associated risk factors and mortality of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a meta-analysis. *J Nephrol*. 2022;35(9):2269–82.
97. Heikens E, Hetem DJ, Jousma-Rutjes JPW, Nijhuis W, Boland GJ, Hommes NH, et al. Hepatitis C virus transmission in a Dutch haemodialysis unit: detailed outbreak investigation using NS5A gene sequencing. *J Hosp Infect*. 2019;101(3):333–8.
98. Smith BD, Beckett GA, Yartel A, Holtzman D, Patel N, Ward JW. Previous Exposure to HCV Among Persons Born During 1945–1965: Prevalence and Predictors, United States, 1999–2008. *Am J Public Health*. 2014;104(3):474–81.
99. Reimer J, Lorenzen J, Baetz B, Fischer B, Rehm J, Haasen C, et al. Multiple viral hepatitis in injection drug users and associated risk factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(1):80–5.
100. Kenfack-Momo R, Kenmoe S, Takuissu GR, Ebogo-Belobo JT, Kengne-Ndé C, Mbaga DS, et al. Epidemiology of hepatitis B virus and/or hepatitis C virus infections among people living with human immunodeficiency virus in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(5):e0269250.
101. Liu L, Wang L, Zhang H, Ou W, Li D, Feng Y, et al. Changing Epidemiology of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Coinfection in a Human Immunodeficiency Virus-Positive Population in China: Results From the Third and Fourth Nationwide Molecular Epidemiologic Surveys. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):642–9.
102. Ahmadi Gharaei H, Fararouei M, Mirzazadeh A, Sharifnia G, Rohani-Rasaf M, Bastam D, et al. The global and regional prevalence of hepatitis C and B co-infections among

- prisoners living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):93.
103. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(15):1979–91.
 104. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):102–23.
 105. Roussos S, Angelopoulos T, Cholongitas E, Savvanis S, Papadopoulos N, Kapatais A, et al. High levels of all-cause mortality among people who inject drugs from 2018 to 2022. *Int J Drug Policy*. 2024;126:104356.
 106. Larney S, Tran LT, Leung J, Santo T, Santomauro D, Hickman M, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality Among People Using Extramedical Opioids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;77(5):493–502.
 107. Winter RJ, Holmes JA, Papaluca TJ, Thompson AJ. The Importance of Prisons in Achieving Hepatitis C Elimination: Insights from the Australian Experience. *Viruses*. 2022;14(3):497.
 108. Busschots D, Kremer C, Bielen R, Koc ÖM, Heyens L, Nevens F, et al. Hepatitis C prevalence in incarcerated settings between 2013–2021: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2022;22(1):2159.
 109. Salari N, Darvishi N, Hemmati M, Shohaimi S, Ghyasi Y, Hossaini F, et al. Global prevalence of hepatitis C in prisoners: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch Virol*. 2022;167(4):1025–39.
 110. Stöver H, Meroueh F, Marco A, Keppler K, Saiz De La Hoya P, Littlewood R, et al. Offering HCV treatment to prisoners is an important opportunity: key principles based on policy and practice assessment in Europe. *BMC Public Health*. 2019;19(1):30.
 111. Hepatitis B and C Public Policy Association. Hepatitis C elimination in Europe. European policy guidelines. 2017. [Internet]. [cited 2023 Oct 11]. Available from: <https://www.hcvbrusselsummit.eu/images/documents/reports/HCV-Elimination-PolicyGuidelines.pdf>.
 112. Halford R, Christensen L, Cox S, Sheehan J, Brew I, Gillyon-Powell M, et al. Chronic hepatitis C elimination prison initiative: HCV-intensive test and treat, a whole prisoner population HCV test-and-treat program in England. *Health Sci Rep*. 2023;6(12):e1724.
 113. Stöver H, Tarján A, Horváth G, Montanari L. The state of harm reduction in prisons in 30 European countries with a focus on people who inject drugs and infectious diseases. *Harm Reduct J*. 2021;18(1):67.
 114. World Health Organization. Access to hepatitis C testing and treatment for people who inject drugs and people in prisons: a global perspective: policy brief, April 2019 [Internet]. [cited 2023 Oct 11]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312116>
 115. Lim SH, Lee S, Lee Y Bin, Lee CH, Lee JW, Lee SH, et al. Increased prevalence of transfusion-transmitted diseases among people with tattoos: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262990.
 116. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etmnan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2010;14(11):e928-40.
 117. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52(4):1497–505.
 118. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881–9.

119. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological assessment of hepatitis B and C among migrants in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016. [cited 2025 Jan 15]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/epidemiological-assessment-hepatitis-B-and-C-among-migrants-EU-EEA.pdf>
120. Koopsen J, van Steenberghe JE, Richardus JH, Prins M, Op de Coul ELM, Croes EA, et al. Chronic hepatitis B and C infections in the Netherlands: estimated prevalence in risk groups and the general population. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e147.
121. Suijkerbuijk AWM, Van Hoek AJ, Koopsen J, De Man RA, Mangen MJJ, De Melker HE, et al. Cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis B and C among migrant populations in a low endemic country. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207037.
122. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJF, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(8):724–35.
123. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9270–80.
124. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology.* 2000;31(4):1014–8.
125. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology.* 2001;33(2):321–7.
126. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *The Lancet.* 2008;372(9635):321–32.
127. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infect Dis.* 2012;12(2):S2.
128. Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science.* 2000;288(5464):339–44.
129. Thomson EC, Smith JA, Klenerman P. The natural history of early hepatitis C virus evolution; lessons from a global outbreak in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *J Gen Virol.* 2011;92(Pt10):2227.
130. Liu L, Fisher BE, Dowd KA, Astemborski J, Cox AL, Ray SC. Acceleration of Hepatitis C Virus Envelope Evolution in Humans Is Consistent with Progressive Humoral Immune Selection during the Transition from Acute to Chronic Infection. *J Virol.* 2010;84(10):5067–77.
131. Smith A, Baumgartner K, Bosisio C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(12):759–70.
132. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245–66.
133. World Cancer Research Fund. Liver cancer statistics. [Internet]. [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/liver-cancer-statistics/>
134. Maucort-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer.* 2018;142(12):2471–7.
135. Terrault NA, McCaughan GW, Curry MP, Gane E, Fagioli S, Fung JYY, et al. International liver transplantation society consensus statement on hepatitis c management in liver transplant candidates. *Transplantation.* 2017;101(5):945–55.

136. Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Rastogi A, Bhangui P, Thiagrajan S, et al. Outcome of hepatitis C-related liver transplantation in direct-acting antiviral era. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39(6):539–43.
137. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52(RR-3):1–13.
138. Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(2):e25058.
139. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153–94.
140. Smith B, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holzman D, Teo CG, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep.* 2012;61(RR-4):1–32.
141. Calvaruso V, Bronte F, Ferraro D, Reina G, Conte E, Rini F, et al. Point-of-care HCV RNA testing in the setting of DAA therapy: HCV-FiS (HEpatitis C Virus Fingerstick Study). *Liver Int.* 2019;39(12):2240–3.
142. European Association for the Study of the Liver. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *J Hepatol.* 2023;78(2):452.
143. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017;166(9):637–48.
144. Van Der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24):2584–93.
145. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019;393(10179):1453–64.
146. Ioannou GN, Feld JJ. What Are the Benefits of a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection? *Gastroenterology.* 2019;156(2):446-460.e2.
147. Janjua NZ, Wong S, Abdia Y, Jeong D, Buller-Taylor T, Adu PA, et al. Impact of direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study. *J Hepatol.* 2021;75(5):1049–57.
148. Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *J Hepatol.* 2021;74(5):1053–63.
149. Flisiak R, Frankova S, Grgurevic I, Hunyady B, Jarcuska P, Kupčinskis L, et al. How close are we to hepatitis C virus elimination in Central Europe? *Clin Exp Hepatol.* 2020;6(1):1–8.
150. Taha G, Ezra L, Abu-Freha N. Hepatitis C Elimination: Opportunities and Challenges in 2023. *Viruses.* 2023;15(7):1413.
151. Marshall AD, Willing AR, Kairouz A, Cunningham EB, Wheeler A, O'Brien N, et al. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C infection: global registration, reimbursement, and restrictions. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(4):366–82.
152. Müllhaupt B, Bruggmann P, Bihl F, Blach S, Lavanchy D, Razavi H, et al. Modeling the Health and Economic Burden of Hepatitis C Virus in Switzerland. *PLoS One.* 2015;10(6):e0125214.

153. Papatheodoridis G V., Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, et al. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat.* 2018;25 Suppl 1:6–17.
154. Lim AG, Trickey A, Vickerman P. Screening Strategies for Hepatitis C Virus. *Hepatol Commun.* 2019;3(3):321–4.
155. Matičić M, Lombardi A, Mondelli MU, Colombo M. Elimination of hepatitis C in Europe: can WHO targets be achieved? *Clinical Microbiology and Infection.* 2020;26(7):818–23.
156. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat.* 2014;21(1):60–89.
157. Martin NK, Hickman M, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Vickerman P. Combination Interventions to Prevent HCV Transmission Among People Who Inject Drugs: Modeling the Impact of Antiviral Treatment, Needle and Syringe Programs, and Opiate Substitution Therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):S39-45.
158. Hellard M, Schroeder SE, Pedrana A, Doyle J, Aitken C. The Elimination of Hepatitis C as a Public Health Threat. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(4):a036939.
159. Razavi H, Sanchez Gonzalez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int.* 2020;40(3):522–9.
160. Kyuregyan KK, Malinnikova EY, Soboleva N V., Isaeva O V., Karlsen AA, Kichatova VS, et al. Community screening for hepatitis C virus infection in a low-prevalence population. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1038.
161. Lazarus J V., Safreed-Harmon K, Thursz MR, Dillon JF, El-Sayed MH, Elsharkawy AM, et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin Liver Dis.* 2018;38(3):181–92.
162. World Health Organization. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017. 2017 [cited 2024 Jun 20]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254621>
163. Hassanin A, Kamel S, Waked I, Fort M. Egypt’s Ambitious Strategy to Eliminate Hepatitis C Virus: A Case Study. *Glob Health Sci Pract.* 2021;9(1):187–200.
164. Fleurence RL, Collins FS. A National Hepatitis C Elimination Program in the United States: A Historic Opportunity. *JAMA.* 2023;329(15):1251–2.
165. Walker JG, Tskhomelidze I, Shadaker S, Tsereteli M, Handanagic S, Armstrong PA, et al. Insights from a national survey in 2021 and from modelling on progress towards hepatitis C virus elimination in the country of Georgia since 2015. *Eurosurveillance.* 2023;28(30):2200952.
166. Olafsson S, Fridriksdottir RH, Love TJ, Tyrfinngsson T, Runarsdottir V, Hansdottir I, et al. Cascade of care during the first 36 months of the treatment as prevention for hepatitis C (TraP HepC) programme in Iceland: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(8):628–37.
167. Hollande C, Parlati L, Pol S. Micro-elimination of hepatitis C virus. *Liver Int.* 2020;40(1):67–71.
168. Expanding access to hepatitis C prevention, testing, and treatment in prisons: recommendations from the INHSU 2022 Prisons Workshop. Atlanta: Task Force for Global Health; 2023 [Internet]. [cited 2024 Oct 16]. Available from: <https://www.globalhep.org/news/cghe-inhsu-release-report-expandingaccess-hepatitis-c-prevention-testing-and-treatment>
169. Cunningham EB, Wheeler A, Hajarizadeh B, French CE, Roche R, Marshall AD, et al. Interventions to enhance testing and linkage to treatment for hepatitis C infection for

- people who inject drugs: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Drug Policy*. 2023;111:103917.
170. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Tests for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121450.
 171. Basyte-Bacevice V, Kupcinskas J. Evolution and Revolution of Hepatitis C Management: From Non-A, Non-B Hepatitis Toward Global Elimination. *Digestive Diseases*. 2020;38(2):1–6.
 172. Tan-Torres Edejer T, Baltussen RMPM, Adam T, Hutubessy RCW, Acharya A, Evans DB, et al. Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization, 2003 [Internet]. [cited 2024 Oct 2]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42699>
 173. Ezzat S, Gamkrelidze I, Osman A, Gomaa A, Roushdy A, Esmat G, et al. Impacts of the Egyptian national screening and treatment programme for viral hepatitis C: A cost-effectiveness model. *Liver Int*. 2023;43(7):1417–26.
 174. Gountas I, Sypsa V, Hatzakis A, Gountas I, Hatzakis A, Papatheodoridis G, et al. Economic evaluation of the hepatitis C elimination strategy in Greece in the era of affordable direct-acting antivirals. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1327–40.
 175. Blach S, Schaetti C, Bruggmann P, Negro F, Razavi H. Cost-effectiveness analysis of strategies to manage the disease burden of hepatitis C virus in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2019;149(1112):w20026–w20026.
 176. Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, Marcellusi A, Galli M, Petta S, et al. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver International*. 2020;40(7):1545–55.
 177. Aaron A, Zhong H, Hiebert L, Zhuo Y, Adeo M, Paraschiv A, et al. Hepatitis C Elimination in Moldova Is Feasible and Cost-Saving: A Modeling Study. *J Infect Dis*. 2023;228(3):S189–97.
 178. Cortesi PA, Barca R, Giudicatti G, Mossini S, Ciaccio A, Iannazzo S, et al. Systematic review: economic evaluations of HCV screening in the direct-acting antivirals era. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1126–33.
 179. Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2013;18(1):5–11.
 180. Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015;20(1):1–7.
 181. Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtasys pataisytas ir papildytas leidimas. Australijos modifikacija. TLK-10-AM. Sisteminis ligų sąrašas [Internet]. 2015 [cited 2025 Jan 5]. Available from: <http://ebook.vlk.lt/e.vadovas/index.jsp?topic=/lt.webmedia.vlk.drg.icd.ebook.content/html/icd/ivadas.html>
 182. Office for National Statistics. Revised European Standard Population [Internet]. 2013. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f>
 183. Joinpoint Regression Program [Internet]. [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
 184. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ MD. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335–51.
 185. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations. The 2019 Revision and World Urbanization Prospects: World Population Prospects. [Internet]. [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://population.un.org/wpp/>
 186. National Health Insurance Fund: Statistics.

187. Lithuanian National Transplant Bureau. Statistics: transplants. [Internet]. [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://ntb.lrv.lt/lt/statistika/transplantacija/>
188. Kupcinskas L, Miciuleviciene J. Helicobacter pylori infection among blood donors. *Medicina (B Aires)*. 1999;35:320–3.
189. Thjodleifsson B, Asbjörnsdóttir H, Sigurjonsdóttir RB, Gíslason D, Ólafsson Í, Cook E, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori and cagA antibodies in Iceland, Estonia and Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(8):683–9.
190. Šebunova N, Štšepetova J, Sillakivi T, Mändar R. The Prevalence of Helicobacter pylori in Estonian Bariatric Surgery Patients. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):338.
191. Franck C, Hoffmann A, Link A, Schulz C, Wuttig K, Becker E, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection among blood donors in Saxony-Anhalt, Germany - a region at intermediate risk for gastric cancer. *Z Gastroenterol*. 2017;55(7):653–6.
192. Tacikowski T, Bawa S, Gajewska D, Myszkowska-Ryciak J, Bujko J, Rydzewska G. Current prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with dyspepsia treated in Warsaw, Poland. *Prz Gastroenterol*. 2017;12(2):135–9.
193. Kayali S, Aloe R, Bonaguri C, Gaiani F, Manfredi M, Leandro G, et al. Non-invasive tests for the diagnosis of Helicobacter pylori: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):58–64.
194. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30.
195. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF, et al. Houston Consensus Conference on Testing for Helicobacter pylori Infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):992-1002.e6.
196. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev I V. Current Helicobacter pylori Diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1458.
197. Atkinson NSS, Braden B. Helicobacter Pylori Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):19–24.
198. Jonaitis L, Kiudelis G, Slepavicius P, Kupcinskas L. High rate of Helicobacter pylori reinfection in Lithuanian peptic ulcer patients. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(1):181–5.
199. Ryu KH, Yi SY, Na YJ, Baik SJ, Yoon SJ, Jung HS, et al. Reinfection rate and endoscopic changes after successful eradication of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol*. 2010;16(2):251–5.
200. Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner P. Dyspepsia and Helicobacter pylori. *Dig Dis*. 2008;26(3):210–4.
201. Bode G, Brenner H, Adler G, Rothenbacher D. Dyspeptic symptoms in middle-aged to old adults: the role of Helicobacter pylori infection, and various demographic and lifestyle factors. *J Intern Med*. 2002;252(1):41–7.
202. Lee SP, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS, Shim CS. Factors Related to Upper Gastrointestinal Symptom Generation in 2275 Helicobacter pylori Seroprevalent Adults. *Dig Dis Sci*. 2017;62(6):1561–70.
203. Wildner-Christensen M, Hansen JM, Schaffalitzky De Muckadell OB. Risk factors for dyspepsia in a general population: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cigarette smoking and unemployment are more important than Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(2):149–54.
204. Loor A, Dumitrascu DL, Surdea-Blaga T, Leucuta DC, David L. Helicobacter pylori infection and positive Rome IV criteria for functional dyspepsia in Romanian medical students. *J Med Life*. 2021;14(4):492–7.

205. Hoffmann KM, Eherer AJ, Krejs GJ. Are dyspeptic symptoms linked to *Helicobacter pylori*? A prospective cohort study among medical students. *Wien Klin Wochenschr.* 2003;115(5–6):175–8.
206. Szaflarska-Popławska A, Soroczyńska-Wrzyszcz A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among junior high school students in Grudziadz, Poland. *Helicobacter.* 2019;24(1):e12552.
207. Almadi MA, Aljebreen AM, Tounesi FA, Abdo AA. *Helicobacter pylori* prevalence among medical students in a high endemic area. *Saudi Med J.* 2007;28(6):896–8.
208. Al-Kadassy AM, Suhail MA, Baraheem OH. The Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection among Medical Sciences' Students of Hodeidah University-Republic of Yemen. *Journal of High Institute of Public Health.* 2013;43(2):121–6.
209. Oona M, Utt M, Nilsson I, Uibo O, Vorobjova T, Maaros HI. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-year period of profound socioeconomic changes. *Helicobacter.* 2004;9(3):233–41.
210. Miyamoto R, Okuda M, Lin Y, Murotani K, Okumura A, Kikuchi S. Rapidly decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* among Japanese children and adolescents. *J Infect Chemother.* 2019;25(7):526–30.
211. Rejchrt S, Koupil I, Kopov M, Fendrichov M, Seifert B, Voek V, et al. The prevalence and sociodemographic determinants of uninvestigated dyspepsia in the Czech Republic: a multicentre prospective study accomplished 10 years after the first study from the same geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(1):76–82.
212. Kumar S, Araque M, Stark VS, Kleyman LS, Cohen DA, Goldberg DS. Barriers to Community-Based Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(10):2140-2142.e1.
213. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2020;69(12):2113–21.
214. Lee YC, Chiang TH, Chiu HM, Su WW, Chou KC, Chen SLS, et al. Screening for *Helicobacter pylori* to Prevent Gastric Cancer: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;332(19):1642–51.
215. Kowada A. A Population-Based *Helicobacter pylori* Eradication Strategy Is More Cost-Effective than Endoscopic Screening. *Dig Dis Sci.* 2023;68(5):1735–46.
216. Ireland G, Mandal S, Hickman M, Ramsay M, Harris R, Simmons R. Mortality rates among individuals diagnosed with hepatitis C virus (HCV); an observational cohort study, England, 2008 to 2016. *Euro Surveill.* 2019;24(30):1800695.
217. Hutchinson SJ, Valerio H, McDonald SA, Yeung A, Pollock K, Smith S, et al. Population impact of direct-acting antiviral treatment on new presentations of hepatitis C-related decompensated cirrhosis: a national record-linkage study. *Gut.* 2020;69(12):2223–31.
218. Alavi M, Law MG, Valerio H, Grebely J, Amin J, Hajarizadeh B, et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia. *J Hepatol.* 2019;71(2):281–8.
219. Roelens M, Bertisch B, Moradpour D, Cerny A, Semmo N, Schmid P, et al. All-Cause Mortality and Causes of Death in the Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS). *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(8):ofaa308.
220. Piselli P, Serraino D, Fusco M, Girardi E, Pirozzi A, Toffolutti F, et al. Hepatitis C virus infection and risk of liver-related and non-liver-related deaths: a population-based cohort study in Naples, southern Italy. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):667.
221. Simmons R, Ireland G, Ijaz S, Ramsay M, Mandal S. Causes of death among persons diagnosed with hepatitis C infection in the pre- and post-DAA era in England: A record linkage study. *J Viral Hepat.* 2019;26(7):873–80.
222. Keiser O, Giudici F, Müllhaupt B, Junker C, Dufour JF, Moradpour D, et al. Trends in hepatitis C-related mortality in Switzerland. *J Viral Hepat.* 2018;25(2):152–60.

223. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529–38.
224. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, Yeh SH, Liu CJ, et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4587–93.
225. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1264–73.
226. Ferrarese A, Germani G, Gambato M, Russo FP, Senzolo M, Zanetto A, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis decreased as indication to liver transplantation since the introduction of direct-acting antivirals: A single-center study. *World J Gastroenterol.* 2018;24(38):4403–11.
227. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology.* 2007 Nov;46(5):1350–6.
228. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Hepatitis C virus genotype 1b increases cumulative lifetime risk of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 2014;135(5):1119–26.
229. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2009;50(6):1142–54.
230. Aguilera A, Navarro D, Rodríguez-Frias F, Viciano I, Martínez-Sapiña AM, Rodríguez MJ, et al. Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Spain during the 2000-2015 period (the GEHEP 005 study). *J Viral Hepat.* 2017;24(9):725–32.
231. Semenova T, Nemoz B, Thibault V, Lagathu G, Duverlie G, Brochet E, et al. Hepatitis C subtype distribution in chronically infected patients with mild liver fibrosis in France: the GEMHEP study. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e234.
232. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and Hepatitis C Virus: Mechanisms and Significance for Hepatic and Extrahepatic Disease. *Gastroenterology.* 2004;126(2):586–97.
233. Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2011;18(11):745–59.
234. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology [Internet].* 2014 [cited 2025 Jan 30];60(1):98–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615981/>
235. Lee SS, Kim CY, Kim BR, Cha RR, Kim WS, Kim JJ, et al. Hepatitis C virus genotype 3 was associated with the development of hepatocellular carcinoma in Korea. *J Viral Hepat.* 2019;26(4):459–65.
236. Zarebska-Michaluk D. Genotype 3-hepatitis C virus' last line of defense. *World J Gastroenterol.* 2021;27(11):1006–21.
237. Tsai WC, Chiang HC, Chiu YC, Chien SC, Cheng PN, Chiu HC. Chronic Hepatitis C Virus Infection: An Ongoing Challenge in Screening and Treatment. *Life (Basel) [Internet].* 2023 [cited 2025 Jan 31];13(10):1964. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37895346/>
238. Gyarmathy VA, Neaigus A, Li N, Ujhelyi E, Caplinskiene I, Caplinskas S, et al. Infection disclosure in the injecting dyads of Hungarian and Lithuanian injecting drug users who self-reported being infected with hepatitis C virus or human immunodeficiency virus. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(1):32–42.

239. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2019: Trends and Developments. Publications Office of the European Union, Luxembourg. [Internet]. [cited 2024 Dec 10]. Available from: https://www.euda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2019_en
240. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571–83.
241. Mansberg K, Kull K, Salupere R, Prükk T, Margus B, Kariis T, et al. A Population-Based Surveillance Study on the Epidemiology of Hepatitis C in Estonia. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(1):9.
242. Tolmane I, Rozentale B, Keiss J, Arsa F, Brigis G, Zvaigzne A. The prevalence of viral hepatitis C in Latvia: a population-based study. *Med (Kaunas)*. 2011;47(10):532–5.
243. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021. [cited 2025 Jan 31]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-Hepatitis-C-2019.pdf>
244. Abdel-Gawad M, Nour M, El-Raey F, Nagdy H, Almansoury Y, El-Kassas M. Gender differences in prevalence of hepatitis C virus infection in Egypt: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):2499.
245. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59(1):109–20.
246. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):338–49.
247. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1192–207.
248. Kielland KB, Skaug K, Amundsen EJ, Dalgard O. All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: a controlled study. *J Hepatol*. 2013;58(1):31–7.
249. Levinsson A, Zolopa C, Vakili F, Udhesister S, Kronfli N, Maheu-Giroux M, et al. Sex and gender differences in hepatitis C virus risk, prevention, and cascade of care in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024;72:102596.
250. Valerio H, Marshall AD, Conway A, Treloar C, Carter L, Martinello M, et al. Factors associated with hepatitis C testing, treatment, and current hepatitis C infection among men and women who inject drugs: The ETHOS engage study. *Int J Drug Policy*. 2024;127:104394.
251. Artenie A, Stone J, Fraser H, Stewart D, Arum C, Lim AG, et al. Incidence of HIV and hepatitis C virus among people who inject drugs, and associations with age and sex or gender: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):533–52.
252. Leung J, Peacock A, Colledge S, Grebely J, Cunningham EB, Hickman M, et al. A Global Meta-analysis of the Prevalence of HIV, Hepatitis C Virus, and Hepatitis B Virus Among People Who Inject Drugs-Do Gender-Based Differences Vary by Country-Level Indicators? *J Infect Dis*. 2019;220(1):78–90.
253. Trickey A, Fraser H, Lim AG, Peacock A, Colledge S, Walker JG, et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(6):435–44.

254. Fraser H, Mukandavire C, Martin NK, Goldberg D, Palmateer N, Munro A, et al. Modelling the impact of a national scale-up of interventions on hepatitis C virus transmission among people who inject drugs in Scotland. *Addiction* (Abingdon, England). 2018;113(11):2118–31.
255. Pitcher AB, Borquez A, Skaathun B, Martin NK. Mathematical modeling of hepatitis c virus (HCV) prevention among people who inject drugs: A review of the literature and insights for elimination strategies. *J Theor Biol.* 2019;481:194–201.
256. Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health.* 2017;5(12):e1208–20.
257. Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol.* 2018;69(4):785–92.
258. Mooneyhan E, De la Torre Rosas A, Serrano DB, Gamkrelidze I, Sanchez MJ, Kershenobich D, et al. Cost-effectiveness and economic investment to eliminate chronic hepatitis C in Mexico. *J Viral Hepat.* 2023;30(6):551–8.
259. Maticic M, Cernosa J, Loboda C, Tamse J, Rigoni R, Duffell E, et al. How far are we? Assessing progress in hepatitis C response towards the WHO 2030 elimination goals by the civil society monitoring in 25 European countries, period 2020 to 2023. *Harm Reduct J.* 2024;21(1):203.

STRAIPSNIŲ, KURIUOSE BUVO PASKELBTI DISERTACIJOS TYRIMO REZULTATAI, SĄRAŠAS

1. Jonaityte IR, **Ciupkevičienė E**, Jonaitis P, Kupcinskas J, Petkevičienė J, Jonaitis L. Changes in the Seroprevalence of *Helicobacter pylori* among the Lithuanian Medical Students over the Last 25 Years and Its Relation to Dyspeptic Symptoms. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Mar 9;57(3):254.
2. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, **Ciupkevičienė E**, Drazilova S, Frankova S, Grgurevic I, Hunyady B, Jarcuska P, Kupčinskas L, Makara M, Saulite-Vanaga G, Simonova M, Sperl J, Tolmane I, Vince A. HCV Elimination in Central Europe with Particular Emphasis on Microelimination in Prisons. *Viruses*. 2022 Feb 26;14(3):482.
3. **Ciupkevičienė E**, Petkevičienė J, Šumskienė J, Dragūnas G, Dabravalskis S, Kreivenaitė E, Telksnys T, Urbonas G, Kupcinskas L. Hepatitis C Virus Epidemiology in Lithuania: Situation before Introduction of the National Screening Programme. *Viruses*. 2022 May 30;14(6):1192.
4. Jančorienė L, Rozentāle B, Tolmane I, Jēruma A, Salupere R, Buivydienė A, Valantinas J, Kupčinskas L, Šumskienė J, **Čiupkevičienė E**, Ambrozaitis A, Golubovska O, Moroz L, Flisiak R, Bondar B. Genotype Distribution and Characteristics of Chronic Hepatitis C Infection in Estonia, Latvia, Lithuania, and Ukraine: The RESPOND-C Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Aug 30;59(9):1577.
5. Petkevičienė J, Voeller A, **Čiupkevičienė E**, Razavi-Shearer D, Liakina V, Jančorienė L, Kazėnaitė E, Zaksas V, Urbonas G, Kupčinskas L. Hepatitis C screening in Lithuania: first-year results and scenarios for achieving WHO elimination targets. *BMC Public Health*. 2024 Apr 15;24(1):1055.

MOKSLINIŲ KONFERENCIJŲ, KURIOSE BUVO PASKELBTI DISERTACIJOS TYRIMŲ REZULTATAI, SĄRAŠAS

1. Kupčinskas, Limas, **Čiupkevičienė, Eglė**, Šaltenienė, Violeta, Jonaitis, Laimas Virginijus, Petkevičienė, Janina, Kupčinskas, Juozas. Seroprevalence of *H. pylori* in 25-64 years old population in Lithuania. Microbiota in Health and Disease: EHMSG - 37th International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer : September 12-14, 2024, Porto, Portugal : Accepted Abstracts, 6, 43-43.
2. Kupčinskas, Limas, **Čiupkevičienė, Eglė**, Voeller, Alexis, Jancorienė, Ligita, Kazėnaitė, Edita, Razavi-Shearer, Devin, Basytė-Bacevičė, Viktorija, Ward, John, Petkevičienė, Janina, Urbonas, Gediminas, Kupčinskas, Juozas. Population-based hepatitis C screening is feasible in country with moderate seroprevalence: 21-month results of the program in Lithuania and scenarios for achieving WHO elimination targets. United European Gastroenterology Journal : 32nd United European Gastroenterology Week 2024 : Abstract Issue, 12(Suppl. 8), 1243-1244.
3. Kupčinskas, Limas, **Čiupkevičienė, Eglė**, Voeller, Alexis, Razavi-Shearer, Devin, Ward, John, Jancorienė, Ligita, Urbonas, Gediminas, Basytė-Bacevičė, Viktorija, Petkevičienė, Janina. Population-based hepatitis C screening in country with moderate seroprevalence: 21-month. Results: of the program in Lithuania. Hepatology : The Liver Meeting: San Diego, California, Nov 15-19, 2024, 80(Suppl. 1), 1286-1286.
4. Kupčinskas, Limas; **Čiupkevičienė, Eglė**; Voeller, Alexis; Zaksas, Viaceslavas; Jancorienė, Ligita; Kazėnaitė, Edita; Basytė-Bacevičė, Viktorija; Razavi-Shearer, Devin; Ward, John; Urbonas, Gediminas; Petkevičienė, Janina. Population-based hepatitis C screening in Lithuania: 18-month results of the program and scenarios for achieving WHO elimination targets // Journal of Hepatology : Abstract Book of EASL Congress 2024 : 5-8 June 2024, Milan, Italy, t. 80, nr. Suppl. 1, p. 678 – 678.
5. Kupčinskas, Limas, Šaltenienė, Violeta, Petkevičienė, Janina, **Čiupkevičienė, Eglė**, Jonaitis, Laimas, Virginijus, Kupčinskas, Juozas. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in 25-64 yrs aged adult population in Lithuania. United European Gastroenterology Journal: 32nd United European Gastroenterology Week 2024: Abstract Issue, 12(Suppl. 8), 539-539.

6. **Čiupkevičienė, Eglė**; Petkevičienė, Janina; Voeller, Alexis; Razavi, Homie; Kupčinskas, Limas. Hepatito C patikros programa Lietuvoje: pirmųjų programos metų rezultatai ir galimi infekcijos eliminavimo scenarijai // 16-oji Lietuvos jaunųjų mokslininkų konferencija „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“ : Pranešimų tezės / [Leidinį sudarė dr. Jadvyga Olechnovičienė] ; Lietuvos mokslų akademija. Biologijos, Medicinos ir Geomokslų skyrius, 2023, p. 28 – 28.
7. Jonaitis, Paulius; Jonaitytė, Ieva Renata; **Čiupkevičienė, Eglė**; Petkevičienė, Janina; Kupčinskas, Juozas; Jonaitis, Laimas Virginijus. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto studentų infekuotumo *Helicobacter pylori* pokyčiai per 25 metus ir infekuotumo sąsaja su dispepsijos simptomais // 16-oji Lietuvos jaunųjų mokslininkų konferencija „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“ : Pranešimų tezės / [Leidinį sudarė dr. Jadvyga Olechnovičienė] ; Lietuvos mokslų akademija. Biologijos, Medicinos ir Geomokslų skyrius, 2023, p. 37 – 38.
8. Kupčinskas, Limas; **Čiupkevičienė, Eglė**; Petkevičienė, Janina; Urbonas, Gediminas; Jančorienė, Ligita; Kazėnaitė, Edita; Blach, Sarah; Voeller, Alexis; Razavi, Homie; Gamkrelidze, Ivane. Lithuanian program for hepatitis C screening: Results of the first 9 months of the program and possible scenarios for elimination // United European Gastroenterology Journal : 31st United European Gastroenterology Week 2023 : [October 14 - October 17, 2023, Copenhagen] : Abstract issue, t. 11, nr. S8, p. 1301 – 1301.
9. Kupčinskas, Limas; **Čiupkevičienė, Eglė**; Voeller, Alexis; Urbonas, Gediminas; Jancorienė, Ligita; Liakina, Valentina; Speicienė, Danutė; Zaksas, Viačeslavas; Naveira, Marcelo; Blach, Sarah; Petkevičienė, Janina. Hepatitis C screening program in Lithuania: first results and scenarios for virus elimination // Journal of Hepatology : EASL Congress 2023 : Vienna, Austria, 21-24 June : Abstract book / [European Association for the Study of the Liver (EASL)], t. 78, nr. S1, p. 912 – 913.
10. **Čiupkevičienė, Eglė**; Petkevičienė, Janina; Urbonas, Gediminas; Dabravalskis, Šarūnas; Dragūnas, Gediminas; Kupčinskas, Limas. Results of Pilot Study Before Starting of Hepatitis C Screening Program in Lithuania // United European gastroenterology journal : 30th United European Gastroenterology (UEG) Week : 8-11 October 2022, Vienna, Austria : abstract issue / Organizer: United European Gastroenterology. London : John Wiley & Sons, Ltd, 2022, vol. 10, iss. suppl. 8, October, p. 401-402.
11. **Čiupkevičienė, Eglė**; Dragūnas, Gediminas; Dabravalskis, Šarūnas; Petkevičienė, Janina; Kupčinskas, Limas. Hepatitis C infection among primary health care patients: prevalence and risk factors // European jo

- urnal of public health : 14th European Public Health Conference Public health futures in a changing world : Virtual event from 10-12 November 2021 [Utrecht, Netherlands] / European Public Health Association ; Guest editors: Anthony Staines, Regien Biesma-Blanco, Dineke Zeegers Paget. Oxford : Oxford University Press, 2021, vol. 31, iss. suppl. 3.
12. **Čiupkevičienė, Eglė**; Šumskienė, Jolanta; Kupčinskas, Limas. Characteristics of patients with hepatitis C and distribution of viral genotypes in Lithuania // *Medicina : Abstracts accepted for the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 79th International Scientific Conference of the University of Latvia* : [23-24 April], Riga, Latvia / Editor-in-Chief Edgaras Stankevičius. Kaunas ; Basel : LSMU ; MDPI, 2021, vol. 57, suppl. 1, p. 196-196.
 13. Jonaitytė, Ieva Renata; **Čiupkevičienė, Eglė**; Jonaitis, Laimas Virginijus; Kupčinskas, Limas; Jonaitis, Paulius; Kupčinskas, Juozas. Prevalence of helicobacter pylori decreased significantly during the last 25 years among Lithuanian Medical students // *United European gastroenterology journal : 28th United European Gastroenterology Week Virtual* : 10-14 October 2020, Amsterdam, Netherlands : abstract issue / Organizer: United European Gastroenterology. London : Sage Publications, 2020, vol. 8, iss. suppl. 8, October, p. 236-236.
 14. Jonaitytė, Ieva Renata; Jonaitis, Laimas Virginijus; **Čiupkevičienė, Eglė**; Kupčinskas, Juozas; Jonaitis, Paulius; Kupčinskas, Limas. Changes in the prevalence of Helicobacter pylori over last 25 years among Lithuanian medical students // *Helicobacter : Special Issue: The Year in Helicobacter. EHMSG – 33rd International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer* : Virtual Conference September 10-12, 2020, Glasgow, United Kingdom : Accepted Abstracts / European Helicobacter and Microbiota Study Group; Guest editors: Francis Mégraud & Peter Malfertheiner. Oxford : Wiley-Blackwell, 2020, vol. 25, suppl. 1, p. 69-69.
 15. Jonaitytė, Ieva Renata; Kavaliauskaitė, Gabrielė; Jonaitis, Laimas Virginijus; Kupčinskas, Limas; Jonaitis, Paulius; Petkevičius, Vytenis; **Čiupkevičienė, Eglė**; Kupčinskas, Juozas. Evaluation of dyspeptic symptoms in Helicobacter pylori-positive and negative students of Lithuanian University of Health Sciences // *Helicobacter : Special Issue: The Year in Helicobacter. EHMSG – 33rd International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer: Virtual Conference September 10-12, 2020, Glasgow, United Kingdom* : Accepted Abstracts / European Helicobacter and Microbiota Study Group; Guest editors: Francis Mégraud & Peter Malfertheiner. Oxford : Wiley-Blackwell, 2020, vol. 25, suppl. 1, p. 69-70.

DOKTORANTO STRAIPSNŲ KOPIJOS, KURIOSE BUVO SKELBIAMI SVARBIAUSI TYRIMŲ REZULTATAI

Reprinted with permission from journal “*Medicina*”



Article

Changes in the Seroprevalence of *Helicobacter pylori* among the Lithuanian Medical Students over the Last 25 Years and Its Relation to Dyspeptic Symptoms

Ieva Renata Jonaityte ¹, Eglė Ciupkevičienė ², Paulius Jonaitis ³, Juozas Kupcinskas ³, Janina Petkevičienė ² and Laimas Jonaitis ^{3,*}

¹ Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, A. Mickėviciaus Str. 9, 44307 Kaunas, Lithuania; ieva.renata.jonaityte@stud.lsmu.lt

² Health Research Institute, Faculty of Public Health, Lithuanian University of Health Sciences, Tilzes Str. 18, 44307 Kaunas, Lithuania; egle.ciupkevičienė@lsmuni.lt (E.C.); janina.petkevičienė@lsmuni.lt (J.P.)

³ Department of Gastroenterology, Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių Str. 2, 50009 Kaunas, Lithuania; pjonaitis95@gmail.com (P.J.); juozas.kupcinskas@lsmuni.lt (J.K.)

* Correspondence: laimas.jonaitis@lsmuni.lt; Tel.: +370-37326264



Citation: Jonaityte, I.R.; Ciupkevičienė, E.; Jonaitis, P.; Kupcinskas, J.; Petkevičienė, J.; Jonaitis, L. Changes in the Seroprevalence of *Helicobacter pylori* among the Lithuanian Medical Students over the Last 25 Years and Its Relation to Dyspeptic Symptoms. *Medicina* **2021**, *57*, 254. <https://doi.org/10.3390/medicina57030254>

Academic Editor: Iosif Marinuc

Received: 18 February 2021

Accepted: 5 March 2021

Published: 9 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Background and Objectives:* The prevalence of *Helicobacter pylori* infection is decreasing in the Western world, while remaining high in developing countries. There is limited up-to-date information about the prevalence of *H. pylori* in Central and Eastern Europe. The aim of our study was to assess the seroprevalence of *H. pylori* and its trend over the past 25 years among students of the Lithuanian University of Health Sciences (LUHS) and to assess its relation to dyspeptic symptoms. *Materials and Methods:* In the years 1995, 2012, 2016 and 2020, students from Medical and Nursing Faculties of LUHS were tested for the presence of antibodies against *H. pylori* by performing serological tests from finger capillary blood. In addition, in the years 2012, 2016 and 2020, the students completed a gastrointestinal symptom rating scale (GSR5) questionnaire in order to assess dyspeptic symptoms. The study population consisted of 120 students in the year 1995 (mean age—21.3 ± 1.0 years), 187 students in the year 2012 (mean age—22.4 ± 0.7 years), 262 students in the year 2016 (mean age—20.4 ± 1.0 years) and 148 students in the year 2020 (mean age—20.4 ± 1.7 years). *Results:* The seroprevalence for *H. pylori* was positive in 62 (51.7%) students in 1995, in 57 (30.4%) students in 2012, in 69 (26.3%) students in 2016 and in 21 (14.2%) students in 2020. The statistically significant difference was found between all study years, except between 2012 and 2016. There were no significant differences in frequency and intensity of upper dyspeptic symptoms between *H. pylori* positive and negative students. *Conclusions:* Over the last 25 years the seroprevalence of *H. pylori* among students of LUHS has decreased significantly. No consistent differences in dyspeptic symptoms among *H. pylori* positive and negative subgroups were found.

Keywords: prevalence; *Helicobacter pylori*; *H. pylori* diagnostics; dyspepsia symptoms

1. Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is the main cause of chronic gastritis and the main etiopathogenetic factor in the development of peptic ulcer disease and gastric cancer. In addition, this bacterium is associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and hyperplastic gastric polyps [1–4]. In the year 1994, the World Health Organization classified *H. pylori* as a definite (Class I) carcinogen [5].

Even though the prevalence of *H. pylori* is decreasing worldwide, approximately 50% of the world's population is still infected with *H. pylori* [6,7]. A wide systematic review and meta-analysis by Hooi et al., concluded that the prevalence of *H. pylori* ranges from 24.4% in the Oceania region to 70.1% in Africa. The authors stated that the prevalence of *H. pylori* in Western Europe is 34.3%; however, there is an obvious lack of data from Eastern and

Central Europe [8]. New *H. pylori* epidemiology reviews are being published each year since 2003, and a trend of continuously decreasing prevalence of this bacterium has been reported from different areas around the globe [9,10].

The prevalence of *H. pylori* infection is significantly higher in Eastern and Southern European countries than in Western Europe [11]. According to various classifications, Lithuania belongs to the Eastern or Northern European region. There is a very limited number of studies investigating the prevalence of *H. pylori* in Eastern and Central European countries. There are no high-quality epidemiological *H. pylori* studies in Lithuania as well. Some investigations of smaller extent have shown the prevalence of *H. pylori* ranging from 36% in children [12] and up to 65.9% in adults in the year 2013 [13]. In addition, *H. pylori* was detected in 70% of Lithuanian patients above 55 years old with dyspeptic symptoms in 2006 [14].

The relation of *H. pylori* and dyspeptic symptoms has been discussed very extensively, and the results are controversial [15,16]. Some data indicate that there is a clear relation of symptoms and *H. pylori* gastritis: many dyspeptic symptoms are more prevalent and more intense in the *H. pylori*-positive population [17,18]. Other data do not support these findings [19].

We could hardly find the studies investigating the prevalence of *H. pylori* in similar populations (similar cohort) of the same age (~20–25 years old) in different time-points. Therefore, the aim of our research was to assess the seroprevalence of *H. pylori* and its trend over the past 25 years among the students of Lithuanian University of Health Sciences (LUHS) and to assess its relation to the dyspeptic symptoms.

2. Materials and Methods

2.1. Study Setting and Ethics

The study was performed in Lithuanian University of Health Sciences (LUHS) over the 25-year period from 1995 to 2020. The study was approved by the Bioethics Center of LUHS.

2.2. Study Participants

Students from the 1st to the 4th study years of the Medical and Nursing Faculties of LUHS participated in the study in 1995, 2012, 2016 and 2020. The student groups (approximately 10 students in the group) were randomly selected from the group list. All students of selected groups attending the classes on the study day were invited to participate. The demographic characteristics of the participants are presented in Table 1.

Table 1. Main demographic characteristics of investigated students.

Characteristic	Study Year			
	1995	2012	2016	2020
	<i>n</i> = 120	<i>n</i> = 187	<i>n</i> = 262	<i>n</i> = 148
Female, <i>n</i> (%)	91 (76%)	135 (72%)	183 (70%)	120 (81%)
Male, <i>n</i> (%)	29 (24%)	52 (28%)	78 (30%)	28 (19%)
Age, mean ± SD (years)	21.3 ± 1.0	22.4 ± 0.7	20.4 ± 1.0	20.4 ± 1.7

SD, standard deviation.

2.3. Methods

After signing informed consent forms, the students were tested for the presence of antibodies against *H. pylori* by performing serological tests from finger capillary blood. The serological “Helisal One-Step (Cortecs Diagnostics)” test was used in the year 1995, and “SureScreen Diagnostics Ltd.” tests were used in the years 2012, 2016 and 2020. The sensitivity and specificity of the “Helisal One-Step” test is 84% and 78% respectively [20]. According to the manufacturer, the sensitivity of the “SureScreen Diagnostics Ltd.” test is

87% and the specificity is 86% [21]. All of the tests were performed according to the given manufacturer's instructions.

Additionally, in the years 2012, 2016 and 2020, the students completed a gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) questionnaire in order to assess dyspeptic symptoms. The GSRS has a seven-point graded Likert-type scale where 0 represents absence of symptoms and 6 represents very troublesome symptoms. The intensity of upper gastrointestinal tract dyspeptic symptoms, such as epigastric pain or discomfort, heartburn, regurgitation, hunger-like pain, nausea, borborygmus, epigastric fullness and belching, were evaluated. All of the questionnaires were filled in anonymously.

2.4. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25.0 and Microsoft Office Excel. Z-test with Bonferroni corrections was used for pairwise comparison of the prevalence of *H. pylori* infection between study years. χ^2 test was used to determine the association between *H. pylori* infection and dyspeptic symptoms. The Mann–Whitney test was applied for comparing distributions of the intensity of the symptoms. The selected level of statistical significance was $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Seroprevalence of *H. pylori*

The serological test for the presence of antibodies against *H. pylori* was positive in 62 (51.7%, 95% CI: 42–61%) students in 1995, in 57 (30.4%, 95% CI: 24–37%) students in 2012, in 69 (26.3%, 95% CI: 21–32%) students in 2016 and in 21 (14.2%, 95% CI: 9–20%) students in 2020 (Figure 1). The statistically significant difference ($p < 0.05$) in the prevalence of *H. pylori* was found between all the study years, except between 2012 and 2016.

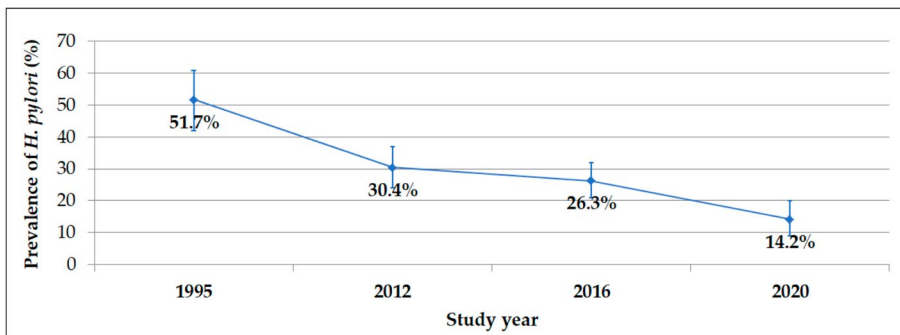


Figure 1. Changes in the seroprevalence of *H. pylori* over the last 25 years.

The seroprevalence for *H. pylori* was found in 44 (48.4%) female and 16 (55.2%) male students in year 1995; in 40 (29.6%) female and 17 (32.7%) male students in year 2012; in 46 (66.7%) female and 23 (33.3%) male students in year 2016; in 19 (16.1%) female and 2 (7.1%) male students in year 2020. No significant difference in seroprevalence between genders was observed ($p > 0.05$).

3.2. *H. pylori* and Dyspeptic Symptoms

The main results regarding the relation between *H. pylori* status and upper gastrointestinal tract dyspeptic symptoms are presented in Tables 2 and 3.

Table 2. Prevalence of upper gastrointestinal tract symptoms in *H. pylori*-seropositive (HP+) and *H. pylori*-seronegative (HP-) students.

Dyspeptic Symptoms	Study Year								
	2012			2016			2020		
	HP+	HP-	<i>p</i>	HP+	HP-	<i>p</i>	HP+	HP-	<i>p</i>
Epigastric discomfort	47.4%	41.5%	>0.05	47.8%	40.5%	>0.05	28.6%	40.8%	>0.05
Heartburn	29.8%	22.3%	>0.05	40.6%	33.7%	>0.05	23.8%	28.0%	>0.05
Regurgitation	22.8%	16.2%	>0.05	20.3%	27.4%	>0.05	23.8%	17.6%	>0.05
Hunger-like pain	66.7%	58.5%	>0.05	58.0%	66.8%	>0.05	66.7%	65.6%	>0.05
Nausea	28.1%	30.8%	>0.05	46.4%	40.5%	>0.05	38.1%	43.2%	>0.05
Borborygmus	75.4%	76.7%	>0.05	85.5%	79.5%	>0.05	66.7%	73.6%	>0.05
Epigastric fullness	54.4%	59.2%	>0.05	63.8%	63.2%	>0.05	38.1%	58.9%	>0.05
Belching	38.6%	44.6%	>0.05	58.0%	57.4%	>0.05	28.6%	53.2%	0.037

Table 3. Intensity of upper gastrointestinal tract symptoms in *H. pylori*-seropositive (HP+) and *H. pylori*-seronegative (HP-) students.

Dyspeptic Symptoms	Study Year								
	2012			2016			2020		
	HP+	HP-	<i>p</i>	HP+	HP-	<i>p</i>	HP+	HP-	<i>p</i>
Epigastric discomfort	1.1 ± 1.4	0.7 ± 1.0	>0.05	2.0 ± 1.3	2.0 ± 1.5	>0.05	2.5 ± 1.5	2.1 ± 1.4	>0.05
Heartburn	0.7 ± 1.3	0.4 ± 0.9	>0.05	2.3 ± 4.1	1.8 ± 1.3	>0.05	2.0 ± 1.4	2.3 ± 1.6	>0.05
Regurgitation	0.4 ± 0.8	0.3 ± 0.8	>0.05	1.4 ± 1.0	1.5 ± 1.1	>0.05	1.4 ± 0.9	1.7 ± 1.2	>0.05
Hunger-like pain	1.5 ± 1.4	1.3 ± 1.5	>0.05	2.2 ± 1.4	2.5 ± 1.4	>0.05	1.6 ± 0.9	2.1 ± 1.1	>0.05
Nausea	0.5 ± 1.2	0.7 ± 1.2	>0.05	2.0 ± 1.2	2.0 ± 1.5	>0.05	1.6 ± 0.7	2.2 ± 1.5	>0.05
Borborygmus	1.4 ± 1.2	1.8 ± 1.5	>0.05	3.2 ± 1.6	2.9 ± 1.4	>0.05	1.9 ± 1.2	2.5 ± 1.3	>0.05
Epigastric fullness	1.1 ± 1.3	1.3 ± 1.4	>0.05	2.6 ± 1.7	2.6 ± 1.6	>0.05	2.3 ± 1.3	2.2 ± 1.3	>0.05
Belching	0.6 ± 1.0	0.8 ± 1.2	>0.05	2.2 ± 1.5	2.1 ± 1.3	>0.05	1.5 ± 0.5	1.7 ± 1.1	>0.05

There were no significant differences in the prevalence and intensity of dyspeptic symptoms between *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative students in all study years, except for the frequency of belching in year 2020. Belching was present in 6 (28.6%) *H. pylori*-positive and in 66 (53.2%) *H. pylori*-negative students (*p* = 0.037).

4. Discussion

Our results indicate the obvious decline in the seroprevalence of *H. pylori* among the students of LUHS during the past 25 years. There is a clear lack of large-scale epidemiological data on the prevalence of *H. pylori* in neighboring countries as well as in whole Eastern–Central European region. Epidemiological studies in recent years have shown the different prevalence of *H. pylori* in the neighboring countries [22–27]. It has been stated that the prevalence of *H. pylori* among Latvian adults (*n* = 3564) was 79.2% in the year 2011 [22], and in fact there was no significant decrease of this infection among Latvian children during a 10-year period (2000–2010) [23]. A population study (*n* = 1461) was performed in Estonia in the year 1993 and revealed seroprevalence of *H. pylori* infection in 87% of the participants [24]. More recent studies have shown the prevalence of *H. pylori* at 69% in Tartu’s population [14] and 64.7% among the Estonian bariatric surgery patients in the year 2018 [25]. In Estonian children, the *H. pylori* seroprevalence rate was 42% in 1991 and 28.1% in 2002 [25]. Review articles [11] and other studies concluded that the prevalence of *H. pylori* ranges from 13% in children [28] to 65.6% in adults [26] in Russia, and is about 32% in Hungary [26], 23.5% in Czech Republic, 35.8% in Poland [10] and 40.8% in Romania [27].

There are very few studies available, testing participants of the similar cohorts (similar age groups (~20–25 years old) and of the same contingent) as our current research [26,29–33]. It has been stated that the prevalence of *H. pylori* was 23.6% among junior high school students in Poland [29], 44.1% in the age group of 18–24 years in Russia [26], ranges from 7% up to 15% in Japan [34], 14.3% in China [30], 35% among Saudi Arabia medical students [31], 68% among Yemen medical students [32], 54.7% among Taiwan high-school students and

42% in the young Israeli population [33]. Most of the above-mentioned studies have analyzed and compared data from various years and have clearly stated that the prevalence of *H. pylori* infection is decreasing. When compared to the studies on the same age groups in different countries, we can state that the prevalence of *H. pylori* in Lithuania is similar to Poland, Japan or China [29,30,34].

One of the main advantages of our research is the fact that all of the four groups of patients from different time periods were tested using the same methodology (finger capillary blood serology) and evaluated from a similar cohort (populations of similar mean age in the same university). Such studies are hardly available in other countries.

However, there are some drawbacks in our research, which need to be considered. We have to recognize that the cohorts of the four analyzed studies are not large enough to evaluate the general epidemiological situation in Lithuania, but at least we can make an assumption that it should correspond to the situation in other countries. In addition, the noninvasive diagnosis of *H. pylori* serologic tests from finger capillary blood has been used. The current edition of Maastricht V/Florence guidelines on the management of *H. pylori* infection, which is being used in European countries, recommended a urea breath test (UBT) or a monoclonal stool antigen (SAT) test for the noninvasive diagnosis of *H. pylori*, and rapid serology tests are not the best choice. However, the same guidelines state that validated serological tests with the sensitivity and specificity above 90% can be used for the noninvasive diagnostics [2].

In general, we did not find significant differences in the prevalence and intensity of dyspeptic symptoms among *H. pylori*-positive and -negative students, except for the symptom of belching, which was more prevalent in *H. pylori*-negative students in the year 2020. We would like to note that the average intensities of symptoms were quite low (1–2 points), which means that the symptoms were not really bothering and were very accidental. We assume that it is the reason why there were no differences between *H. pylori*-positive and -negative groups. In studies that reported the relation between *H. pylori* infection and dyspeptic symptoms, usually the patients with bothering dyspeptic symptoms were investigated [17,35].

5. Conclusions

To conclude our study, the seroprevalence for *Helicobacter pylori* was established in 14.2% of students of Lithuanian University of Health Sciences in the year 2020. Over the past 25 years, the seroprevalence of *H. pylori* among the students of LUHS has decreased significantly. No consistent differences in dyspeptic symptoms among *H. pylori*-seropositive and -negative subgroups were found.

Author Contributions: Conceptualization, L.J., J.K.; methodology, L.J., J.K., E.C.; software, L.J., I.R.J., P.J., E.C.; validation, I.R.J., E.C., P.J., J.K., L.J., J.P.; formal analysis, I.R.J., E.C., P.J., L.J., J.P.; investigation, I.R.J., E.C., P.J., L.J.; resources, L.J., J.K., E.C.; data curation, I.R.J., E.C., P.J., J.K., L.J., J.P.; writing—original draft preparation, I.R.J., E.C., P.J., L.J.; writing—review and editing, I.R.J., E.C., P.J., J.K., L.J., J.P.; visualization, I.R.J., P.J., L.J.; supervision, L.J., J.K., J.P.; project administration, L.J., J.K., E.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Center of Lithuanian University of Health Sciences (No. BEC-MF-164; date of approval: 10 October 2019).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wroblewski, L.E.; Peek, R.M.J.; Wilson, K.T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Factors that modulate disease risk. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 713–739. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Malfertheiner, P.; Megraud, F.; O'Morain, C.A.; Gisbert, J.P.; Kuipers, E.J.; Axon, A.T.; Bazzoli, F.; Gasbarrini, A.; Atherton, J.; Graham, D.Y.; et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* **2017**, *66*, 6–30. [[CrossRef](#)]
3. Chey, W.D.; Leontiadis, G.I.; Howden, C.W.; Moss, S.F. Correction: ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am. J. Gastroenterol.* **2018**, *113*, 1102. [[CrossRef](#)]
4. Kato, M.; Ota, H.; Okuda, M.; Kikuchi, S.; Satoh, K.; Shimoyama, T.; Suzuki, H.; Handa, O.; Furuta, T.; Mabe, K.; et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12597. [[CrossRef](#)]
5. Moss, S.F. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *3*, 183–191. [[CrossRef](#)]
6. Šterbenc, A.; Jarc, E.; Poljak, M.; Homan, M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World J. Gastroenterol.* **2019**, *25*, 4870–4884. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Kupcinskas, L.; Rasmussen, L.; Jonaitis, L.; Kiudelis, G.; Jørgensen, M.; Urbonaviciene, N.; Tamosiunas, V.; Kupcinskas, J.; Miculeviciene, J.; Kadusevicius, E.; et al. Evolution of *Helicobacter pylori* susceptibility to antibiotics during a 10-year period in Lithuania. *APMIS* **2013**, *121*, 431–436. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Hooi, J.K.Y.; Lai, W.Y.; Ng, W.K.; Suen, M.M.Y.; Underwood, F.E.; Tanyingoh, D.; Malfertheiner, P.; Graham, D.Y.; Wong, V.W.S.; Wu, J.C.Y.; et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* **2017**, *153*, 420–429. [[CrossRef](#)]
9. Malaty, H.M.; Nyren, O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* **2003**, *8* (Suppl. 1), 8–12. [[CrossRef](#)]
10. Sjomina, O.; Pavlova, J.; Niv, Y.; Leja, M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* **2018**, *23* (Suppl. 1), e12514. [[CrossRef](#)]
11. Roberts, S.E.; Morrison-Rees, S.; Samuel, D.G.; Thorne, K.; Akbari, A.; Williams, J.G. Review article: The prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2016**, *43*, 334–345. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Rubys, G.; Denapiene, G.; Wright, R.A.; Irnius, A. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in Lithuanian Children. *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG* **2004**, *99*, S32. [[CrossRef](#)]
13. Kupcinskas, J.; Leja, M. Management of *Helicobacter pylori*-Related Diseases in the Baltic States. *Dig. Dis.* **2014**, *32*, 295–301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Jonaitis, L.; Ivanauskas, A.; Janciauskas, D.; Funka, K.; Sudraba, A.; Tolmanis, I.; Lin, J.T. Precancerous gastric conditions in high *Helicobacter pylori* prevalence areas: Comparison between Eastern European (Lithuanian, Latvian) and Asian (Taiwanese) patients. *Medicina* **2007**, *43*, 623–629. [[CrossRef](#)]
15. Boltin, D.; Niv, Y.; Schütte, K.; Schulz, C. Review: *Helicobacter pylori* and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter* **2019**, *24* (Suppl. 1), e12637. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Jonaitis, L.; Pellicano, R.; Kupcinskas, L. *Helicobacter pylori* and nonmalignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter* **2018**, *23* (Suppl. 1), e12522. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Seid, A.; Tamir, Z.; Demsiss, W. Uninvestigated dyspepsia and associated factors of patients with gastrointestinal disorders in Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia. *BMC Gastroenterol.* **2018**, *18*, 13. [[CrossRef](#)]
18. Kabeer, K.K.; Ananthakrishnan, N.; Anand, C.; Balasundaram, S. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection and Stress, Anxiety or Depression in Functional Dyspepsia and Outcome after Appropriate Intervention. *J. Clin. Diagn. Res.* **2017**, *11*, VC11–VC15. [[CrossRef](#)]
19. Tanaka, F.; Tominaga, K.; Fujikawa, Y.; Morisaki, T.; Otani, K.; Hosomi, S.; Nagami, Y.; Kamata, N.; Taira, K.; Nakano, A.; et al. Association between Functional Dyspepsia and Gastric Depressive Erosions in Japanese Subjects. *Intern. Med.* **2019**, *58*, 321–328. [[CrossRef](#)]
20. Leung, W.K.; Chan, F.K.; Falk, M.S.; Suen, R.; Sung, J.J. Comparison of two rapid whole-blood tests for *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients. *J. Clin. Microbiol.* **1998**, *36*, 3441–3442. [[CrossRef](#)]
21. *H. pylori* Rapid Test Device (Whole Blood/Serum/Plasma) Package Insert. Available online: <https://www.gimaitaly.com/DocumentiGIMA/Manuali/EN/M24528EN.pdf> (accessed on 9 September 2019).
22. Leja, M.; Cine, E.; Rudzite, D.; Vilkoite, I.; Huttunen, T.; Daugule, I.; Erglis, A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis in Latvia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2012**, *24*, 1410–1417. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Daugule, I.; Karklina, D.; Rudzite, D.; Remberga, S.; Rumba-Rozenfelde, I. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among preschool children in Latvia: No significant decrease in prevalence during a ten year period. *Scand. J. Public Health* **2016**, *44*, 418–422. [[CrossRef](#)]
24. Uibo, R.; Vorobjova, T.; Metsküla, K.; Kisand, K.; Wadström, T.; Kivik, T. Association of *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity: A population-based study. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **1995**, *11*, 65–68. [[CrossRef](#)]
25. Šebunova, N.; Ššepetova, J.; Sillakivi, T.; Mändar, R. The Prevalence of *Helicobacter pylori* in Estonian Bariatric Surgery Patients. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 338. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Mezmale, L.; Coelho, L.G.; Bordin, D.; Leja, M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* **2020**, *25* (Suppl. 1), e12734. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

27. Corojan, A.L.; Dumitraşcu, D.L.; Ciobanca, P.; Leucuta, D.C. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among dyspeptic patients in Northwestern Romania: A decreasing epidemiological trend in the last 30 years. *Exp. Ther. Med.* **2020**, *20*, 3488–3492. [[CrossRef](#)]
28. Tkachenko, M.A.; Zhannat, N.Z.; Erman, L.V.; Blashenkova, E.L.; Isachenko, S.V.; Isachenko, O.B.; Graham, D.Y.; Malaty, H.M. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: A 10-year follow-up study in Russia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2007**, *45*, 428–432. [[CrossRef](#)]
29. Szaflarska-Popławska, A.; Soroczyńska-Wrzyszcz, A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among junior high school students in Grudziadz, Poland. *Helicobacter* **2019**, *24*, e12552. [[CrossRef](#)]
30. Tang, M.Y.L.; Chung, P.H.Y.; Chan, H.Y.; Tam, P.K.H.; Wong, K.K. Recent trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in symptomatic children: A 12-year retrospective study in a tertiary centre. *J. Pediatr. Surg.* **2019**, *54*, 255–257. [[CrossRef](#)]
31. Almadi, M.A.; Aljebreen, A.M.; Tounesi, F.A.; Abdo, A.A. *Helicobacter pylori* prevalence among medical students in a high endemic area. *Saudi Med. J.* **2007**, *28*, 896–898.
32. Al-Kadassy, A.; Suhail, M.; Baraheem, O. The Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection among Medical Sciences' Students of Hodeidah University-Republic of Yemen. *J. High Inst. Public Health* **2013**, *43*, 121–126. [[CrossRef](#)]
33. Muhsen, K.; Cohen, D.; Spungin-Bialik, A.; Shohat, T. Seroprevalence, correlates and trends of *Helicobacter pylori* infection in the Israeli population. *Epidemiol. Infect.* **2012**, *140*, 1207–1214. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Miyamoto, R.; Okuda, M.; Lin, Y.; Murotani, K.; Okumura, A.; Kikuchi, S. Rapidly decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* among Japanese children and adolescents. *J. Infect. Chemother.* **2019**, *25*, 526–530. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Tacikowski, T.; Bawa, S.; Gajewska, D.; Myszkowska-Rygiak, J.; Bujko, J.; Rydzewska, G. Current prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia treated in Warsaw, Poland. *Prz. Gastroenterol.* **2017**, *12*, 135–139. [[CrossRef](#)]

Review

HCV Elimination in Central Europe with Particular Emphasis on Microelimination in Prisons

Robert Flisiak ^{1,*}, Dorota Zarebska-Michaluk ^{2,†}, Egle Ciupkeviciene ³, Sylvia Drazilova ⁴, Sona Frankova ⁵, Ivica Grgurevic ⁶, Bela Hunyady ^{7,8}, Peter Jarcuska ⁴, Limas Kupcinskas ³, Michael Makara ⁹, Gunita Saulite-Vanaga ¹⁰, Marieta Simonova ¹¹, Jan Sperl ⁵, Ieva Tolmane ¹⁰ and Adriana Vince ¹²

¹ Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University of Białystok, 15-540 Białystok, Poland

² Department of Infectious Diseases, Jan Kochanowski University, 25-317 Kielce, Poland; dorota1010@tlen.pl

³ Department of Gastroenterology, Lithuanian University of Health Sciences, LT50061 Kaunas, Lithuania; egle.ciupkeviciene@lsmuni.lt (E.C.); l.kupcinskas@gmail.com (L.K.)

⁴ 2nd Department of Internal Medicine, L Pasteur University Hospital and PJ Safarik University, Faculty of Medicine, 04011 Kosice, Slovakia; drazilovasylvia@gmail.com (S.D.); peterjarcuska@upjs.sk (P.J.)

⁵ Department of Hepatogastroenterology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, 14021 Prague, Czech Republic; sona.frankova@ikem.cz (S.F.); jan.sperl@ikem.cz (J.S.)

⁶ Department of Gastroenterology, Hepatology and Clinical Nutrition, University of Zagreb, University Hospital Dubrava, 10000 Zagreb, Croatia; ivicag72@gmail.com

⁷ Department of Gastroenterology, Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, H7400 Kaposvár, Hungary; bhunyady@yahoo.com

⁸ First Department of Internal Medicine, University of Pécs, H7624 Pécs, Hungary

⁹ Central Hospital of Southern Pest National Institute of Hematology and Infectious Diseases, Saint Laszlo Hospital, 5-7. Albert Florian Street, H1097 Budapest, Hungary; michael@makara.md

¹⁰ Out-Patient Department, Riga East University Hospital, Latvian Center of Infectious Diseases, LV1013 Riga, Latvia; gunita.saulite@aslimnica.lv (G.S.-V.); ieva.tolmane@aslimnica.lv (I.T.)

¹¹ Department of HPB Surgery and Transplantology, Clinic of Gastroenterology, Military Medical Academy, 1606 Sofia, Bulgaria; marietta.simonova@gmail.com

¹² Department of Infectious Diseases, Medical School University of Zagreb, University Hospital of Infectious Diseases, 10000 Zagreb, Croatia; avince@bfm.hr

* Correspondence: robert.flisiak1@gmail.com

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Flisiak, R.; Zarebska-Michaluk, D.; Ciupkeviciene, E.; Drazilova, S.; Frankova, S.; Grgurevic, I.; Hunyady, B.; Jarcuska, P.; Kupcinskas, L.; Makara, M.; et al. HCV Elimination in Central Europe with Particular Emphasis on Microelimination in Prisons. *Viruses* **2022**, *14*, 482. <https://doi.org/10.3390/v14030482>

Academic Editor: Maurizia Rossana Brunetto

Received: 29 December 2021

Accepted: 25 February 2022

Published: 26 February 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: In 2016, the WHO announced a plan to eliminate viral hepatitis as a public health threat by 2030. In this narrative review, experts from Bulgaria, Croatia, the Czech Republic, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland and Slovakia assessed the feasibility of achieving the WHO 2030 target for HCV infections in Central Europe. They focused mainly on HCV micro-elimination in prisons, where the highest incidence of HCV infections is usually observed, and the impact of the COVID-19 pandemic on the detection and treatment of HCV infections. According to the presented estimates, almost 400,000 people remain infected with HCV in the analyzed countries. Interferon-free therapies are available ad libitum, but the number of patients treated annually in the last two years has halved compared to 2017–2019, mainly due to the COVID-19 pandemic. None of the countries analyzed had implemented a national HCV screening program or a prison screening program. The main reason is a lack of will at governmental and prison levels. None of the countries analyzed see any chance of meeting the WHO targets for removing viral hepatitis from the public threat list by 2030, unless barriers such as a lack of political will and a lack of screening programs are removed quickly.

Keywords: hepatitis; HCV; WHO; epidemiology; therapy; screening

1. Introduction

Direct-acting antivirals (DAA) have significantly improved the effectiveness and safety of Hepatitis C virus (HCV) infection treatment. This therapeutic revolution opened up the possibility of the effective treatment of almost all HCV-infected individuals. This has

resulted in the commencement of research worldwide on the incidence of HCV infections and on the possibilities of its complete elimination as a public health problem [1–3]. Although new therapeutic regimens have eliminated the waiting lists for the treatment of diagnosed patients, a large group of patients with HCV remained undiagnosed and at risk of developing cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma [3,4]. In 2016, the WHO announced a plan to eliminate viral hepatitis as a public health threat by 2030 [5]. However, the condition for achieving this goal is not only access to highly effective drugs, but also the ability to detect hidden infections by launching national screening programs. Due to the general lack of political will, despite proven cost-effectiveness, this goal may be difficult to achieve [6,7]. An additional difficulty in the elimination of HCV infections has been caused by the COVID-19 pandemic [8]. Although most of the analyzed countries belong to the group of high-income countries, according to the recent publication of the Center for Disease Analysis, none of them will achieve the goals set by the WHO [9].

In this narrative review, a team of experts from Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, and Slovakia assessed the current epidemiological situation in the field of HCV and the possibility of achieving the goals set by the WHO. The effect of the pandemic on the detection and treatment of HCV infections in Central Europe is the additional subject of this article. We paid special attention to the micro-elimination of HCV infections in prisons, where the highest incidence of infections is usually observed.

2. Methodology

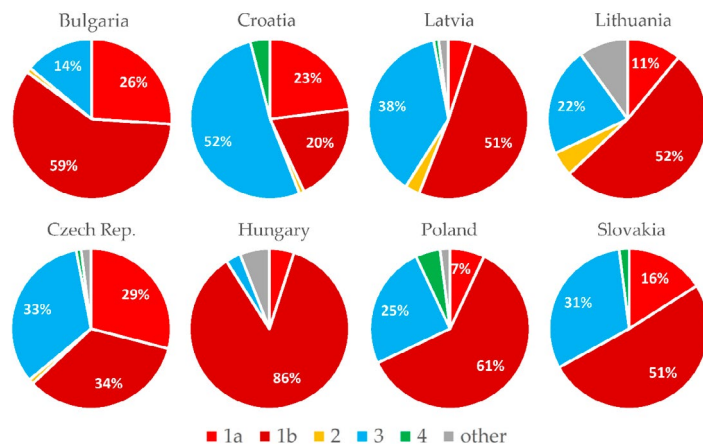
Knowledge about the current epidemiological situation, diagnostic and therapeutic possibilities and actions taken in the vast majority of countries is available at best in the form of reports and publications in local languages. Therefore, the only way to analyze this type of data is to use the knowledge of experts from individual countries. To evaluate these data, a modified Delphi process was adopted that used multiple rounds of structured feedback to reach consensus on key points of interest and end comments. The data collection process began with the invitation of experts based on their previous involvement in the activities of the Central European Hepatologic Collaboration, which is the initiator of this study. Additionally, representatives of hepatological or gastroenterological societies from other countries included in Central Europe as broadly understood were invited. Experts from eight countries—Bulgaria, Croatia, the Czech Republic, Latvia, Lithuania, Slovakia, Poland and Hungary—have declared their readiness to participate in the development of the data. Following a virtual meeting on 19 October 2021, a survey describing topics of interest was sent by e-mail to experts. The questionnaire focused on collecting national data grouped into six main themes: epidemiological situation, treatment options, impact of COVID-19 on access to treatment, national screening program, prison screening program, and the possibility of achieving the WHO 2030 target. Each topic included questions with a choice of answers and an additional option to describe the situation in a given country. Responses to the questionnaire were collected and analyzed, and then sent to all project participants by e-mail on 11 November 2021 in the form of a draft report with tables and a descriptive section dedicated to each country. After receiving the feedback, it was necessary to repeat the e-mail exchange of the questionnaires twice in order to obtain the final shape of the report and the article. Consensus was reached when all participants had no further substantive comments and approved the final version for publication.

3. Epidemiologic Situation

The current prevalence rates and estimated number of HCV infected in particular countries are presented in Table 1, whereas the prevalence of genotypes is illustrated in Figure 1.

Table 1. Current HCV RNA prevalence and number of those treated in years 2016–2021 in selected Central European countries according to data provided by national experts.

	Bulgaria	Croatia	Czech Rep.	Hungary	Latvia	Lithuania	Poland	Slovakia
HCV RNA (+) prevalence-n, %	80,000	20,000	40,000	30,000	40,000	25,500	140,000	10,000
	1.1%	0.6%	0.5%	0.3%	1.7%	0.9%	0.4%	0.2%
Number of treated								
2016	720	179	622	916	486	966	8000	450
2017	1325	342	620	928	1173	998	11,700	350
2018	1230	440	648	2446	1632	1164	7100	400
2019	934	468	1360	1267	2806	1816	8500	400
2020	810	364	2300	896	2823	931	3130	230
2021	800	300	1700	500	1500	990	2550	230

**Figure 1.** Genotype prevalence in 2020/2021; “other” are mixed genotypes or genotype 1 without specifying a subtype.

3.1. Bulgaria

The prevalence of HCV infection was estimated at 1.28% in a multicenter study from 2000, which means 80,000 viremic individuals. The incidence of HCV has been stable over the past 15 years, and in 2015 it was 1.18 per 100,000. As shown in Figure 1, the dominant genotype (G) of HCV in Bulgaria is G1b, found in 59% of those infected [10]. People who inject drugs (PWID) represent the main HCV risk population in Bulgaria, with a steadily increasing incidence of HCV, which was 76.8% in 2017 [11]. High HCV seroprevalence is also noted among prisoners (26%), the Roma community (24.6%) and sex workers (11%) [12–14].

3.2. Croatia

The estimated prevalence of HCV RNA is 0.6%, i.e., 20,000 inhabitants, and approximately 50% have been diagnosed, of which 55% have already been cured. Most of the newly diagnosed patients are PWID, and the prevalence of anti-HCV in this population is 34.7%, according to the 2019 data [15]. The most common genotype in 2020 was G3a (52%) (Figure 1). As of 2018, approximately 30% of newly diagnosed patients had fibrosis grade 4 (F4), as determined by transient elastography [16]. In 2020, there were only 90 newly

reported cases of HCV, compared to an average of 200 cases before 2020. Screening is sporadic in the general population and in risk groups [17].

3.3. Czech Republic

This is a country with a low HCV prevalence (0.5%), which is a little bit higher among adults with risk factors (0.8%). Most new cases of HCV are diagnosed among PWID (75%) and referred for treatment by harm reduction services and psychiatric hospitals [18,19]. The genotype distribution remains stable (Figure 1), but in the group of patients without a history of intravenous use of drugs, G1b still dominates (62%). A constant percentage of approximately 15–20% of newly diagnosed cases have cirrhosis [20]. The number of new HCV cases diagnosed in 2020 dropped to 770 due to the weakening of screening programs during the COVID-19 pandemic [21]. HCV patients are treated in 23 dedicated centers.

3.4. Hungary

Based on unrepresentative and usually outdated epidemiological studies conducted in the past, the incidence of HCV infection in Hungary is low [22]. The estimated HCV RNA positivity is 0.3% (approximately 30,000 people). The estimated incidence is 15/100,000 per year, with approximately 1500 new infections per year. However, the current diagnosis rate is only around 500 per year due to the low screening activity in part due to the COVID-19 pandemic. Persistently high HCV seropositivity was confirmed in the PWID population (40–50%) and in prisons (8–12%) [23]. G1a and G3 are the dominant genotypes in these high-risk groups, shifting the genotype distribution in these directions from traditional G1b dominance in the entire infected population [24].

3.5. Latvia

In Latvia, the incidence of HCV infection is relatively high. The prevalence of anti-HCV is 2.4% and the frequency of HCV RNA is 1.7%. However, in recent years, there has been a decrease in newly diagnosed cases. It is difficult to distinguish whether this reduction is due to effective treatment and an actual decrease in the number of infected patients, or the COVID-19 pandemic limiting the detection of infections [25]. The distribution of genotypes remains stable (Figure 1).

3.6. Lithuania

According to estimates based on research published in 2015 [26], the overall prevalence of anti-HCV antibodies in Lithuania was 1.7%, and the HCV viral load was estimated at 1.1%. Since 2019, an anti-HCV seroprevalence study has been underway in three regions of Lithuania, with 25,000 adults under the care of general practitioners. This study demonstrated a lower seroprevalence of 1.4% and a viral prevalence of 0.9%. [27]. According to the official Lithuanian registry of acute infections, the number of acute hepatitis C cases has also gradually decreased from 2.0 per 100,000 inhabitants in 2005 to 0.9 per 100,000 in 2018 [28]. Genotype 1b is still the most common genotype in Lithuania among patients with hepatitis C. [29].

3.7. Poland

The prevalence of active infection with HCV is estimated at about 0.4% of the population, i.e., about 140,000 inhabitants. The vast majority of these have not been diagnosed yet [30]. The situation is not aided by the fact that high-risk groups are not screened. As shown in Figure 1, G1b is dominating, followed by G3 and G4, and infections with other genotypes have been practically absent in Poland in recent years. Compared to previous years, the percentage of those infected with G3 has increased and G1b has decreased. As of 2018, a percentage of approximately 20% of those newly diagnosed and qualified for treatment have been diagnosed with cirrhosis of the liver [31,32].

3.8. Slovakia

The prevalence of chronic hepatitis C with HCV RNA in Slovakia is 0.2%, which means that 10,000 people are infected. About half of the infected patients are assumed to be PWID and prisoners [33]. The distribution of hepatitis C genotypes in Slovakia is shown in Figure 1 [34].

4. Treatment Opportunities

The numbers of patients treated for HCV between 2016 and 2021 are provided in Table 1. In addition, the proportions of treated patients and regimens administered to patients in particular countries are illustrated in Figures 2 and 3, respectively.

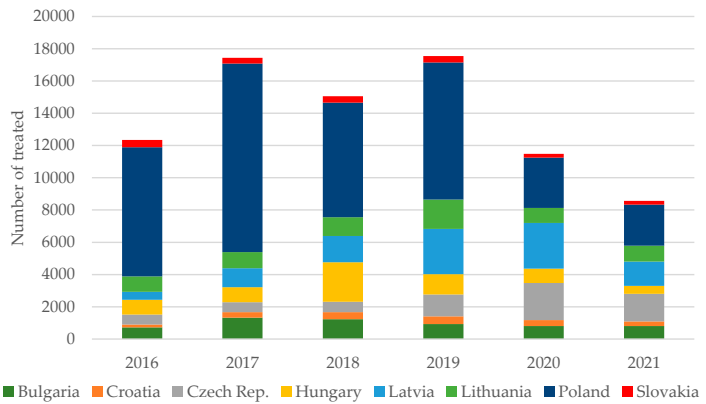


Figure 2. Proportions of patients treated in 2016–2021 by country.

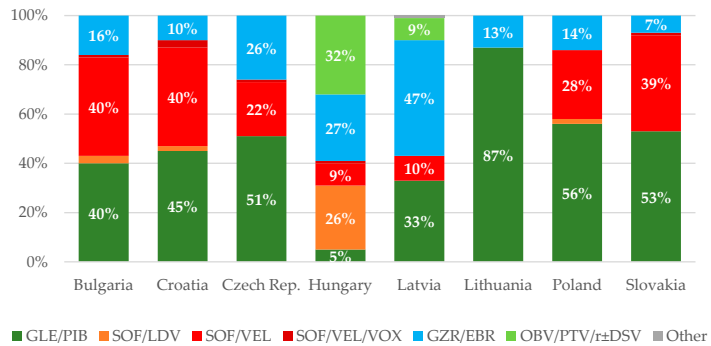


Figure 3. Proportions of regimens administered in 2020/2021 by country; glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB), sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), SOF/velpatasvir (SOF/VEL), SOF/VEL/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX), grazoprevir/elbasvir (GZR/EBR), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir (OBV/PTV/r ± DSV).

4.1. Bulgaria

The following treatment regimens are available and fully reimbursed by the National Health Insurance Fund (NHIF) in Bulgaria: glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB),

sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), SOF/velpatasvir (SOF/VEL), SOF/VEL/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX), and grazoprevir/elbasvir (GZR/EBR). DAA antiviral treatment has been reimbursed in Bulgaria since 2016, and all restrictions on treating patients with health insurance were removed in 2017. However, around 12% of the country's total population and more than 50% of marginalized populations, such as PWID, have no health insurance [11]. Therapy can only be ordered at Gastroenterology Clinics nominated by the National Health Fund.

4.2. Croatia

Treatment is 100% reimbursed and all EU-registered interferon-free options are available. There are no restrictions on access to treatment depending on the severity of the disease, with the exception of PWID, where a 6-month abstinence from injecting illegal drugs is required by the National Health Insurance Fund. The combination of SOF/VEL has been approved for children 6 years of age and older from 2021. The SOF/VEL/VOX combination is only recommended for patients who have failed the first line of oral antiviral therapy.

4.3. Czech Republic

GLE/PIB, SOF/VEL and GZR/EBR are reimbursed for the first-line treatment, whereas SOF/VEL/VOX is approved for previous DAA failures. No restriction criteria are applied for treatment initiation, and all HCV-infected patients have access to therapy.

4.4. Hungary

All interferon-free therapies are available, except GZR/EBR, which was recently phased out in Hungary [35]. The addition of ribavirin (RBV) is allowed only when a combination without RBV is not available or potentially ineffective in the opinion of the treating physician (mainly decompensated cirrhosis or retreatment). Due to previous contracts of the National Health Fund, non-pangenotypic combinations were still used in patients with G1b infection in the years 2020–2021. Patients with G3 and G1a infection (especially after GZR/EBR failure) are treated with SOF/VEL or GLE/PIB. SOF/VEL/VOX is only available on a case-by-case basis for patients who have failed a previous DAA regimen containing NS5A.

4.5. Latvia

The treatment of HCV infection is 100% reimbursed, and there are no restrictions, but qualification for treatment requires consultation with an infectiologist. Treatment is allowed in five centers in Latvia. GZR/EBR for G1 and G4 and GLE/PIB, SOF/VEL for G2 and G3 are reimbursed. In the case of treatment failure with G1 and G4, approval should be requested for the use of pangenotypic regimens [36,37]. Reimbursement of SOF/VEL/VOX therapy is expected in 2022.

4.6. Lithuania

Two IFN-free therapies with GLE/PIB and GZR/EBR are reimbursed by the National Health Insurance Fund. Sofosbuvir-based therapies have been used only in a few patients (10 cases, 0.5%) after failure of the above-mentioned therapies or after liver transplantation.

4.7. Poland

All EU-registered interferon-free options are available, but in practice, 84% are pangenotypic therapies with GLE/PIB or SOF/VEL. Rescue therapy with SOF/VEL/VOX is being reimbursed from 2021. There is no restriction in access to drugs depending on the severity of the disease or other factors [32,38].

4.8. Slovakia

GLE/PIB, SOF/VEL, SOF/VEL/VOX and GZR/EBR are being reimbursed by health insurance companies in Slovakia from 2021. In the event of the failure of the first-line treat-

ment, re-treatment reimbursement is considered individually. There are serious barriers to the treatment of prisoners and PWID in Slovakia [39].

5. Effect of COVID-19 on Access to Treatment

The effect of the COVID-19 pandemic on the elimination of HCV in particular countries is summarized in Table 2.

Table 2. Effect of COVID-19 on HCV elimination.

	Bulgaria	Croatia	Czech Rep.	Hungary	Latvia	Lithuania	Poland	Slovakia
obstruction of access to HCV service	x	x		x	x	x	x	x
obstruction of access to anti-HCV drugs								x
transfer of funds from HCV to COVID-19								
redeployment of staff to care for COVID-19	x	x	x	x		x	x	x
reducing the number of screening tests	x		x	x	x	x	x	

5.1. Bulgaria

The COVID-19 pandemic has reduced access to HCV testing and treatment. The activities of gastroenterology departments, which are the main centers for HCV infection diagnosis and DAA therapy, were limited in 2019–2020, when some of them were converted to COVID-19 treatment units. Low rates of screening and diagnostic tests outside hospitals were also strong limiting factors. The number of patients treated in 2021 was approximately 800, which is a decrease compared to the years preceding COVID-19.

5.2. Croatia

Treatment is available, but diagnostic options are reduced as GPs and specialists mainly work with COVID-19, which has resulted in fewer patients being referred for specialist evaluation, thus worsening the linkage to care.

5.3. Czech Republic

The number of treated patients decreased owing to the COVID-19 pandemic in 2021 [21,40]. This decrease is multifactorial: lower numbers of screened and diagnosed patients, especially those at risk of harm; the reduction in services; the lower number of patients starting treatment at HCV centers, which have been overtaken by infectious disease specialists who are taking care of COVID patients and organizing vaccination programs.

5.4. Hungary

The rates of screening, diagnosis and treatment fell drastically due to the diminished screening activity in 2020–2021, partly due to the lack of an effective national screening program, itself partly due to the COVID-19 pandemic. Due to the pandemic, diagnostic and treatment options have also decreased, and a significant number of professionals (doctors and nurses) have been directed to COVID-19-related services. The number of newly diagnosed patients entering treatment decreased from 1.267 in 2019 to 896 in 2020, and is expected to be below 500 in 2021.

5.5. Latvia

Access to treatment is limited due to the COVID-19 pandemic and the resulting difficulty of access to infectiologists, as well as the reduced number of outpatient consultations, limited to acute conditions.

5.6. Lithuania

The impact of COVID-19 on the number of hepatitis C patients treated in Lithuania has been significant. In 2020, only 51% of patients with hepatitis C were treated, compared to those treated in 2019. The number of treated patients in 2021 was similar to that in 2020 (Table 1).

5.7. Poland

COVID-19 has stopped almost all screening activities. The exceptions are in the screening of people vaccinated against COVID-19 in some centers. Due to the fact that almost all centers treating HCV infections are infectious disease centers, which have been almost entirely dedicated to COVID-19, access to therapy, even for those diagnosed, has been difficult and sometimes impossible. In addition, this has been affected by the fear patients have of reporting to health care facilities. As a result, in 2020, the number of patients treated decreased by 63% compared to 2019, and a further reduction is expected in 2021.

5.8. Slovakia

The COVID-19 pandemic has delayed HCV elimination in Slovakia, because access to hepatology and infectious diseases clinics is limited. Infectiologists mainly focus on COVID-19 infection. This has led to a deterioration in the diagnosis and treatment of chronic hepatitis C. In 2020, a 40% reduction in the number of patients treated with HCV was observed compared to the previous year. We do not expect the number of patients treated in 2021 to increase.

6. National Screening Program

The availability of national screening programs and the reasons for not having them are presented in Table 3.

Table 3. Availability of national screening programs in particular countries.

	State of Preparation	Comments (Population it Concerns, or Reasons for Unavailability)
Bulgaria	in preparation	applies to the general population
Croatia	not available	insufficient support from health authority
Czech Rep.	in preparation	applies to the general population
Hungary	in preparation	applies to subpopulations
Latvia	not available	lack of political will and financing
Lithuania	in preparation	applies to the general population
Poland	not available	lack of political will and financing
Slovakia	in preparation	applies to subpopulations

6.1. Bulgaria

A national eradication plan for viral hepatitis was approved in 2021, but this has not been actively implemented, and funding has not been provided due to a lack of understanding and political will. The national screening program is expected to target people aged 40 to 65. Screening will also be carried out in risk groups such as prisoners, men who have sex with men (MSM), sex workers, ethnic minorities, and migrants.

6.2. Croatia

The national action plan to prevent viral hepatitis was fully written out in 2019 and presented to the former Minister of Health, who endorsed it and sent it for further stakeholder consultation before being approved by the government. Unfortunately, the

COVID-19 pandemic has interrupted this project, and a plan to combat viral hepatitis is not currently in the spotlight of the health administration.

6.3. Czech Republic

National screening program guidelines have been developed and are undergoing a scientific and cost assessment by the Ministry of Health and by teams of experts in various fields involved in screening strategies (gynecologists, diabetologists, prison services). So far, no national screening has been launched, but it is planned for 2022. The delay is due to the COVID-19 pandemic.

6.4. Hungary

In Hungary, it has not been developed and is showing slow progress in preparation. COVID-19 has had a negative impact on the activities of the authorities and doctors involved. Recent government action (from 2019) has included mandatory screening for health professionals [41].

6.5. Latvia

The only national HCV screening program is for blood donors. Doctors also screen pregnant women, individuals on dialysis and HIV-infected patients. Examination is sometimes offered to inmates, but it depends on the prison. In 2021, at the initiative of infectiousologists, screening tests for people staying in shelters, psychoneurological hospitals and social welfare centers were started. The preliminary results show a higher prevalence of anti-HCV antibodies in these three groups compared to the general population. Screening for the whole population is not considered to be cost-effective due to the predicted low prevalence (similar explanations given for national breast and colorectal cancer screening). It is believed that a more effective method may be to increase awareness and possible screening in groups at risk of HCV infection.

6.6. Lithuania

The full national screening program in Lithuania is still under preparation, and has not been finalized. However, in December 2021, the Lithuanian health authorities agreed, as a first step in the program, to pay GPs a “special fee for a promotional service” to perform serological tests for HCV on the population born 1945–1994. The project will start on 1 January 2022. Annual HCV testing by GPs is also planned for PWID and AIDS patients.

6.7. Poland

The only currently performed screening tests at the national level concern blood donors and those infected with HIV. For many years, numerous projects have been considered, and have not been implemented on a massive scale, with the exception of small pilot actions at most [30]. There is currently no political will to act on screening for HCV despite promises from time to time.

6.8. Slovakia

There is no national HCV screening program in Slovakia due to the lack of political will and insufficient financing. The low prevalence of HCV infection in the general population is another reason why a national screening program is not planned.

7. Screening Program in Prison

The availability of national screening programs in prisons and the reasons for not having them are presented in Table 4.

Table 4. Availability of national screening programs in prisons in particular countries.

	Program Availability	Testing Offered at the Entry (%)	Treatment Offered if Diagnosed (%)	Comments
Bulgaria	in preparation	>90%	no data	no will on the government level, insufficient financing
Croatia	in preparation	occasional	no data	insufficient financing and medical staff
Czech Rep.	ongoing	>90%	90%	–
Hungary	on hold	>90%	50–60%	on hold due to COVID-19, to resume in 2022
Latvia	not available	50–90%	90%	no will on the government and prisoners level
Lithuania	not available	<10%	95–100%	no will on the ministry level, insuff. financing and med. staff
Poland	in preparation	<10%	9%	no will on the government and prison level, insuff. financing
Slovakia	in preparation	10–50%	11%	no will on the ministry level, insuff. financing and med. staff

7.1. Bulgaria

To date, no national prison screening program has been implemented. Previously published data show an HCV seroprevalence of 14% and 26% in 2006 and 2011, respectively [14]. In 2020–2021, activities in the field of the screening and treatment of HCV-infected prisoners were initiated by non-governmental organizations and the nationwide gastroenterology association. They were implemented with the support of pharmaceutical companies. Such action has been taken in nine out of twelve prisons in Bulgaria, but no results have been presented so far.

7.2. Croatia

The prevalence of HCV among prisoners is estimated at 8.3 to 44% [42]. So far, there are no screening programs in prisons, except for occasional screenings at the request of inmates themselves. Treatment of inmates is 100% reimbursed by the National Health Insurance Fund. Prison medical staff is scarce, and prison officials say they are not adequately equipped to undergo screening tests and supervise treatment. However, the central prison authorities of the Croatian Ministry of Justice are interested in improving screening and treatment, and the project, developed in collaboration with an NGO, started in September 2021 [43]. The project covers three main prisons where inmates will be offered testing, further diagnosis and treatment on a voluntary basis. The project will be supported by doctors and nurses from hospitals.

7.3. Czech Republic

Prison screening is carried out regularly in the Czech Republic (in line with the medical guidelines of the Prison Service). All people arrested or imprisoned are tested for blood-borne infections and sexually transmitted diseases, which include HCV infection, which is found in 62.6% of respondents. About 90% of diagnosed patients start treatment in a prison. Treatment of HCV infected patients is not provided only for short-term detentions.

7.4. Hungary

Previous screenings (25,000 prisoners over 10 years) and treatments (>1000 prisoners over 10 years) were halted due to the COVID-19 pandemic and changes in sponsorship. The existing program has not been funded by the government, but it is expected to become involved from 2022 (program under preparation).

7.5. Latvia

There is no national screening program in prisons, but people in prison are offered blood screening tests (primarily for HIV), and testing is not compulsory. There are nine prisons in Latvia, and the percentage of people tested for HCV ranges from 30 to 50%, although in one of these prisons it reaches 100% (the adviser is an infectiologist). The reason for this relatively low testing rate is that not all inmates are offered screening for HCV. About 90% of HCV infected people diagnosed in prisons receive treatment.

7.6. Lithuania

According to data from 2020, there are 6751 prisoners in Lithuania. In 2018, a study on imprisonment rates in 28 EU countries showed that Lithuania has the highest, at 235 inmates per 100,000 inhabitants. There is no specific HCV screening program in prisons. Inmates diagnosed with hepatitis C, like other residents of the country, may receive DAA treatment reimbursed by the National Health Insurance Fund at the Ministry of Health. There is no needle and syringe exchange program in prisons in Lithuania [44].

7.7. Poland

There is no program of testing prisoners, but as a result of antibody testing in previous years, no more than 7% of prisoners have been tested. The reason is ignorance of the problem at the level of the central prison authority and the reluctance of the staff. Treatment is financed by a separate, very limited budget, and as a result very few HCV-infected patients are treated in prisons. In 2021, the Ministry of Health launched a discussion on screening and treatment in prisons, but action was hampered by another wave of COVID-19. Preparatory work has started recently, but implementation of the program is still uncertain.

7.8. Slovakia

A screening program for Slovak prisons is under preparation. Prisoners who are at risk of transmitting HCV infection are tested for HCV infection. About 22% of all inmates are tested for HCV infection every year. The anti-HCV positivity in this group of prisoners is 14%, which is many times more than in the general population. About 60% of HCV-infected prisoners are PWID. Approximately 11% of prisoners infected with HCV begin treatment while in prison. The lack of health insurance and the use of intravenous drugs are the main barriers in the treatment of chronic hepatitis C in this group of patients.

8. Is WHO 2030 Target Possible to Achieve in Your Country?

8.1. Bulgaria

The elimination goals of WHO 2030 are impossible to achieve with current diagnostic and therapeutic indicators. Another important obstacle to the eradication process is the lack of appropriate harm reduction measures to prevent new infections and the spread of infections in high-risk populations.

8.2. Croatia

There is still a chance to meet the WHO target, as all diagnosed patients are treated, but the main problem remains the lack of screening, which can lead to the persistence of a significant number of unrecognized and untreated [45] infections.

8.3. Czech Republic

The WHO target is not achievable owing to a low number of treated patients [18].

8.4. Hungary

The goals set by WHO are impossible to achieve in Hungary by 2030.

8.5. Latvia

Before the COVID-19 pandemic, it was assumed that the WHO target could be achieved in Latvia, but the situation has changed in the last two years. There has been a significant decrease in the number of patients qualified for treatment and treated for HCV. Therefore, it is likely that Latvia will not be able to achieve the goals set by the WHO by 2030.

8.6. Lithuania

Infection with COVID 19 has caused the discontinuation of preparations for the national HCV screening program. However, the decision to refund EUR 14.3 to family doctors for each HCV serological test performed in the population born in 1945–1994 raises faith in the achievement of the WHO 2030 target in Lithuania. However, an organizational effort will be required to encourage and motivate GPs to screen and refer seropositive patients to specialists (gastroenterologist or infectiologist) for treatment.

8.7. Poland

According to estimates, theoretically, the goal from 2022 is for 3 million citizens to be tested annually, which will allow 13,000 patients to be treated every year. In practice, due to the lack of political will, this goal is unattainable [31].

8.8. Slovakia

If the barriers to the treatment of chronic hepatitis C in PWID are maintained, it will be impossible to achieve HCV elimination by 2030 in Slovakia in line with the goals set by the WHO. Only the rapid removal of barriers to the treatment of PWID will help achieve this goal.

9. General Overview

According to the presented estimates, almost 400,000 people remain infected with HCV in the eight analyzed countries of Central Europe. The highest incidence is observed in Latvia, Bulgaria and Lithuania, and the lowest in Slovakia, Hungary and Poland (Table 1). A large majority of patients are infected with genotype 1 or 3, very few with 2 or 4, and there are no genotype 5 or 6 cases. Subgenotype 1b remains the dominant one, with the exception of Croatia, where genotype 3 is predominant (Figure 1). In most countries of the region, new infections are most often identified among PWID and prisoners. Interferon-free therapies are available without restrictions in all analyzed countries (Figure 3), but the number of patients treated annually in the last two years has decreased by half compared to 2017–2019 (Figure 2). However, a comparison of the situation in this respect between 2019 and 2021 in individual countries shows significant differences, from a reduction by 70% in Poland to an increase by 25% in the Czech Republic, which was the only country where there was an increase in the number of patients treated (Figure 4). The main reason for such a drastic reduction in the number of patients treated for HCV infection is the COVID-19 pandemic, which has reduced screening capacity, impeded access to health care, and led to a shift of medical personnel to care for patients with COVID-19 (Table 2). Interferon based therapies are no longer used in any country. In all but Hungary and Latvia, pangenotypic therapies were dominant, with GLE/PIB being the most common and VOX/VEL/SOF arising sporadically (Figure 3).

None of the analyzed countries implemented a national HCV screening program before or during the pandemic. In some countries, such programs have been under preparation for many years, but implementation is hampered by a lack of political will and insufficient financial resources (Table 3). Additionally, no country has implemented a prison screening program, despite prisons being the places with potentially the highest incidence of HCV infection. The main reason for this is a lack of will at the government and prison levels and, consequently, insufficient funding and medical staff (Table 4). In Bulgaria, Czech Republic and Hungary, almost all prisoners are offered screening tests

despite the lack of national screening programs. In the Czech Republic, Hungary, Latvia and Lithuania, the vast majority of those diagnosed as infected with HCV have a chance to receive treatment during imprisonment. It seems possible to launch a screening program in the near future in Croatia. Very preliminary steps in this direction have been taken in Poland. However, in all countries there are still severe restrictions on access to screening and treatment for prisoners.

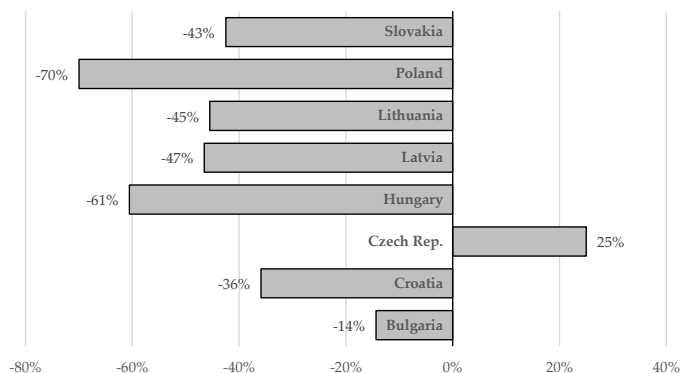


Figure 4. Change in the number of patients treated in 2021 compared to 2019 in individual countries.

None of the countries analyzed see any chance of meeting the WHO targets for removing viral hepatitis from the list of public threats by 2030, unless barriers such as lack of political will and lack of screening programs are removed in the near future, and, in the case of Slovakia, restrictions of access to treatment for PWID are removed too. There is some hope that the WHO goals will be achieved in Lithuania by introducing screening reimbursement for GPs, but this will still require considerable effort. Unfortunately, the COVID-19 pandemic has significantly reduced the chance of achieving the goals set by the WHO.

Author Contributions: Conceptualization, R.F. and D.Z.-M.; methodology, R.F.; formal analysis, R.F.; data curation, D.Z.-M.; writing—original draft preparation, D.Z.-M., E.C., S.D., S.F., I.G., B.H., P.J., L.K., M.M., G.S.-V., M.S., J.S., I.T., A.V.; writing—review and editing, R.F.; visualization, D.Z.-M.; supervision, R.F.; project administration, R.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Access to data available from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- World Health Organization. *Global Hepatitis Report 2017*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016> (accessed on 26 December 2021).
- Marshall, A.D.; Cunningham, E.B.; Nielsen, S.; Aghemo, A.; Alho, H.; Backmund, M.; Bruggmann, P.; Dalgard, O.; Seguin-Devaux, C.; Flisiak, R.; et al. Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *3*, 125–133. [CrossRef]

3. Cooke, G.S.; Andrieux-Meyer, I.; Applegate, T.L.; Atun, R.; Burry, J.R.; Cheinquer, H.; Dusheiko, G.; Feld, J.J.; Gore, C.; Griswold, M.G.; et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: A Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *4*, 135–184. [PubMed]
4. Flisiak, R.; Zarebska-Michaluk, D.; Janczewska, E.; Łapiński, T.; Rogalska, M.; Karpińska, E.; Mikula, T.; Bolewska, B.; Białkowska, J.; Flejscher-Stepniowska, K.; et al. Five-year follow-up of cured HCV patients under real-world interferon-free therapy. *Cancers* **2021**, *13*, 3694. [CrossRef] [PubMed]
5. World Health Organization. *Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. Towards Ending Viral Hepatitis*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177> (accessed on 26 December 2021).
6. Flisiak, R.; Frankova, S.; Grgurevic, I.; Hunyady, B.; Jarcuska, P.; Kupčinskas, L.; Makara, M.; Simonova, M.; Sperl, J.; Tolmane, I.; et al. How close are we to hepatitis C virus elimination in Central Europe? *Clin. Exp. Hepatol.* **2020**, *6*, 1–8. [CrossRef]
7. Flisiak, R.; Zarebska-Michaluk, D.; Frankova, S.; Grgurevic, I.; Hunyady, B.; Jarcuska, P.; Kupčinskas, L.; Makara, M.; Simonova, M.; Sperl, J.; et al. Is elimination of HCV in 2030 realistic in Central Europe. *Liver Int.* **2021**, *41* (Suppl. S1), 56–60. [CrossRef]
8. Blach, S.; Kondili, L.A.; Aghemo, A.; Cai, Z.; Dugan, E.; Estes, C.; Gamkrelidze, I.; Ma, S.; Pawlowsky, J.M.; Razavi-Shearer, D.; et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J. Hepatol.* **2021**, *74*, 31–36. [CrossRef] [PubMed]
9. Gamkrelidze, I.; Pawlowsky, J.M.; Lazarus, J.V.; Feld, J.J.; Zeuzem, S.; Bao, Y.; Gabriela Pires Dos Santos, A.; Sanchez Gonzalez, Y.; Razavi, H. Progress towards hepatitis C virus elimination in high-income countries: An updated analysis. *Liver Int.* **2021**, *41*, 456–463. [CrossRef] [PubMed]
10. Petrunov, B.; Kojauharova, M.; Teoharov, P.; Haidushka, I.; Sotirova, P.; Sredkova, M.; Russev, I.; Zacharakis, G.; Tzara, F.; Vafeiadis, N.; et al. EU project interreg II: Seroepidemiology study on hepatitis C and B viral infections prevalence in Bulgaria and northern Greece. *J. Hepatol.* **2002**, *36* (Suppl. S1), 138–139. [CrossRef]
11. National Focus Center (NFC) on Drugs and Addiction. *Annual National Report on the Problems of Drugs and Drug Use in Bulgaria, 2018*. Available online: http://anketi.info/images/folder/ar_2018.pdf (accessed on 26 December 2021).
12. Varleva, T.; Boneva, S.; Naseva, E. *Report on Integrated Biological and Behavioral Supervision on HIV among Sex-Workers, Men and Women in the Period 2004–2012*, 1st ed.; Bulgarian Ministry of Health: Bulgaria, Sofia, 2015; pp. 1–41.
13. Varleva, T.; Kabakchieva, E.; Naseva, E. *Report on Integrated Biological and Behavioral Supervision on HIV among 18–15 Years Old Men in Roma-Community, in the Period 2005–2012*, 1st ed.; Bulgarian Ministry of Health: Bulgaria, Sofia, 2015; pp. 1–41.
14. Varleva, T.; Georgieva, V.; Naseva, E. *Report on Integrated Biological and Behavioral Supervision on HIV among Prisoners in the Period 2006–2011*, 1st ed.; Bulgarian Ministry of Health: Bulgaria, Sofia, 2015; pp. 1–41.
15. Croatian Institute of Public Health: Report on Persons Treated for Drug Abuse in Croatia in 2019. Available online: https://www.hjzj.hr/wp-content/uploads/2020/10/Ovisni_2019-1.pdf (accessed on 5 December 2021).
16. Papic, N.; Radmanic, L.; Dusek, D.; Kurelac, I.; Zidovec Lepej, S.; Vince, A. Trends of Late Presentation to Care in Patients with Chronic Hepatitis C during a 10-Year Period in Croatia. *Infect. Dis. Rep.* **2020**, *12*, 74–81. [CrossRef]
17. Croatian Institute of Public Health: Infectious Diseases Registry. Available online: <https://www.hjzj.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/odjel-za-pracenje-zaraznih-bolesti> (accessed on 5 December 2021).
18. Fraňková, S.; Urbánek, P.; Husa, P.; Němeček, V.; Razavi, H.; Razavi-Shearer, D.; Chlíbek, R.; Šperl, J. Chronic hepatitis C in the Czech Republic: Forecasting the disease burden. *Cent. Eur. J. Public Health* **2019**, *27*, 93–98. [CrossRef] [PubMed]
19. Frankova, S.; Jandova, Z.; Jinochova, G.; Kreidlova, M.; Merta, D.; Sperl, J. Therapy of chronic hepatitis C in people who inject drugs: Focus on adherence. *Harm. Reduct. J.* **2021**, *18*, 69. [CrossRef] [PubMed]
20. Mravčík, V.; Chomynová, P.; Grohmannová, K.; Janíková, B.; Černíková, T.; Fidesová, H. *Drug Situation in the Czech Republic in 2019*; Office of the Government of the Czech Republic: Prague, Czech Republic, 2019. Available online: <https://www.drogy-info.cz/en/publications/annual-reports/drug-situation-in-the-czech-republic-in-2019/> (accessed on 26 December 2021).
21. The National Institute of Public Health of the Czech Republic. Available online: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu_infekce/2021/tabulka_jeden_rijen_2021.pdf (accessed on 23 December 2021).
22. Barna, T.K.; Oszvár, Z.S.; Szendrényi, V. Prevalence of hepatitis C antibody in Hungarian blood donors. *Orv. Hetil.* **1996**, *137*, 507–511. [PubMed]
23. Országos Epidemiológiai Központ. HIV- and HCV prevalence amongst intravenous drug users in Hungary, 2014. *EPINFO* **2015**, *22*, 189–194.
24. Gervain, J. Analysis of hepatitis C virus type and subtype distribution in Hungary. *Orv. Hetil.* **2018**, *159* (Suppl. S2), 2–8. [CrossRef] [PubMed]
25. Latvian Center of Disease Prevention and Control. Health Statistics Database 2021. Available online: <https://statistika.spkc.gov.lv/pxweb/en/Health/> (accessed on 19 January 2022).
26. Liakina, V.; Hamid, S.; Nakata, J.; Olafsson, S.; Sharara, A.I.; Alavian, S.M.; Gheorghe, L.; El Hassan, E.S.; Aabalkhail, F.; Abbas, Z.; et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries—Volume 3. *J. Viral Hepat.* **2015**, *22* (Suppl. S4), 4–20. [CrossRef] [PubMed]
27. Kupcinskas, L.; (Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania). Personal communication, 2021.

28. Grubyte, V.; Urboniene, J.; Nedzinskiene, L.; Jancoriene, L. The Epidemiological Patterns of Hepatitis C in Lithuania: Changes in Surveillance from 2005 to 2018. *Medicina* **2021**, *57*, 1120. [CrossRef]
29. Čiupkevicienė, E.; Šumskienė, J.; Kupčinskas, L. Characteristics of patients with hepatitis C and distribution of viral genotypes in Lithuania. Abstracts accepted for the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame of the 79th International Scientific Conference of the University of Latvia. *Medicina* **2021**, *57* (Suppl. S1), 196.
30. Piekarska, A.; Tomasiewicz, K.; Halota, W.; Jaroszewicz, J.; Krygier, R.; Małkowski, P.; Pawłowska, M.; Simon, K.; Tronina, O.; Zarebska-Michaluk, D.; et al. Searching for the optimal population for hepatitis C virus screening in Poland. *Clin. Exp. Hepatol.* **2020**, *6*, 74–76. [CrossRef] [PubMed]
31. Flisiak, R.; Zarebska-Michaluk, D. Perspectives of hepatitis C virus (HCV) elimination in Poland. *Clin. Exp. Hepatol.* **2019**, *5*, 210–214. [CrossRef] [PubMed]
32. Flisiak, R.; Zarebska-Michaluk, D.; Jaroszewicz, J.; Lorenc, B.; Klapaczyński, J.; Tudrujek-Zdunek, M.; Sitko, M.; Mazur, W.; Janczewska, E.; Pabjan, P.; et al. Changes in patient profile, treatment effectiveness, and safety during 4 years of access to interferon-free therapy for hepatitis C virus infection. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2020**, *130*, 163–172. [CrossRef] [PubMed]
33. Public Health Authority of the Slovak Republic. Immunological Survey in the Slovak Republic in 2018 (Seroprevalence Study). Available online: https://www.uvzsr.sk/docs/info/ip/IP2018_Zaverena_sprava.pdf (accessed on 23 December 2021).
34. HEPIO Project Investigators. Short Report: The current situation in the occurrence of chronic viral hepatitis C in Slovakia. *Trendy Hepatol.* **2018**, *10*, 50–55.
35. Hunyady, B.; Gerlei, Z.S.; Gervain, J. Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 23 September 2020. *Cent. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *7*, 40–54.
36. Jancoriene, L.; Polubenko, K.; Kazenaite, E.; Buivydiene, A.; Jakutiene, J.; Tolmane, I.; Jeruma, A.; Radzisauskiene, D.; Mockiene, E.; Ambrozaitis, A. Direct-acting antivirals ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir with or without ribavirin in hepatitis C virus (HCV) genotype 1-infected treatment-naive or treatment-experienced patients with or without cirrhosis: Real-life experience in Lithuania and Latvia. *Hepat. Mon.* **2018**, *18*, e62105.
37. Tolmane, I.; Rozentale, B.; Arutjunana, S.; Jeruma, A.; Kuse, V.; Simanis, R. Original versus generic direct acting antivirals in treatment of chronic hepatitis C patients: Real life data from Latvia. *Open Infect. Dis. J.* **2018**, *10*, 63–70. [CrossRef]
38. Flisiak, R.; Zarebska-Michaluk, D.; Janczewska, E.; Staniaszek, A.; Gietka, A.; Mazur, W.; Tudrujek, M.; Tomasiewicz, K.; Belica-Wdowik, T.; Baka-Ćwierz, B.; et al. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era—the EpiTer-2 study. *J. Viral Hepat.* **2018**, *25*, 661–669. [CrossRef]
39. Ministry of Health of the Slovak Republic. List of Categorized Drugs 1 December 2021–31 December 2021. Part B: Indicative Restrictions. Available online: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202112> (accessed on 23 December 2021).
40. State Institute for Drug Control of the Czech Republic. Available online: <https://opendata.sukl.cz/?q=katalog/dis-13> (accessed on 23 December 2021).
41. Makara, M.; Schaff, Z.S. Practical Issues of Hepatitis C Screening in Healthcare Worker Population. Available online: <https://moh.hu/hirek/szakmai/az-egeszsegugyi-dolgozok-hepatitis-c-szuresenek-gyakorlati-vonatkozasai> (accessed on 20 December 2021).
42. Vilibic-Cavlek, T.; Kucinar, J.; Kaic, B.; Vilibic, M.; Pandak, N.; Barbic, L.; Stevanovic, V.; Vranes, J. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. *World J. Gastroenterol.* **2015**, *21*, 9476–9493. [CrossRef] [PubMed]
43. HUHIV NGO: Širenje Mreže Socijalnih Usluga u Zajednici-Faza 1: Deinstitutionalizacija Usluga za Osobe s Problemima Ovisnosti UP.02.2.2.06.0373. Available online: <https://www.huhiv.hr/inkluzijom-ranijivih-skupina-do-socijalne-pravde/EU> (accessed on 5 December 2021).
44. Moazen, B.; Dolan, K.; Moghaddam, S.S.; Lotfizadeh, M.; Duke, K.; Neuhann, F.; Stöver, H.; Jahn, A. Availability, Accessibility, and Coverage of Needle and Syringe Programs in Prisons in the European Union. *Epidemiol. Rev.* **2020**, *42*, 19–26. [CrossRef] [PubMed]
45. Vince, A.; Dugan, E.; Nemeth-Blažič, T.; Filipec, T.; Hrstic, I.; Lukšić, B.; Nonkovic, D.; Reic, T.; Coleman, S.; Blach, S. Strategies to eliminate hepatitis C in Croatia, a modelling study. *Liječ. Vjesnik* **2020**, *142*, 285–295.

Article

Hepatitis C Virus Epidemiology in Lithuania: Situation before Introduction of the National Screening Programme

Egle Ciupkeviciene ^{1,*}, Janina Petkeviciene ¹ , Jolanta Sumskiene ², Gediminas Dragunas ³, Saulius Dabravalskis ³, Edita Kreivenaite ², Tadas Telksnys ¹, Gediminas Urbonas ⁴ and Limas Kupcinskas ²

¹ Health Research Institute, Faculty of Public Health, Lithuanian University of Health Sciences, LT47181 Kaunas, Lithuania; janina.petkeviciene@lsmuni.lt (J.P.); tadas.telksnys@lsmuni.lt (T.T.)

² Department of Gastroenterology, Lithuanian University of Health Sciences, LT50161 Kaunas, Lithuania; jolanta.sumskiene@lsmuni.lt (J.S.); edita.kreivenaite@lsmu.lt (E.K.); limas.kupcinskas@lsmuni.lt (L.K.)

³ Jurininku Health Care Centre, LT91213 Klaipeda, Lithuania; g.dragunas@jpsc.lt (G.D.); s.dabravalskis@jpsc.lt (S.D.)

⁴ Department of Family Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, LT50161 Kaunas, Lithuania; gediminas.urbonas@lsmu.lt

* Correspondence: egle.ciupkeviciene@lsmuni.lt; Tel.: +370-067-417-417

Abstract: In 2022, the Lithuanian health authorities decided to pay general practitioners a fee for performing serological tests for hepatitis C virus (HCV) antibodies in the population born from 1945 to 1994 once per life and annual HCV testing for PWID and HIV infected patients. This study aimed to assess trends in HCV-related mortality in the country and the prevalence of HCV infection among patients with liver diseases and evaluate possibilities of screening for HCV infection at a primary health care center. Age-standardized mortality rates in 2010–2020 were calculated for deaths caused by chronic hepatitis C and some liver diseases. Data on HCV infection among patients with liver cirrhosis, cancer and transplant patients were collected from the tertiary care hospital Kauno Klinikos. The prevalence of anti-HCV and risk factors of HCV infection was assessed among patients registered with the health care center in Klaipeda, where a pilot study of screening was performed. No steady trend in mortality was observed. Analysis of medical documentation showed that 40.5% of patients with liver cirrhosis, 49.7% with cancers and 36.9% of transplant patients were HCV infected. Over the year, 4867 patients were screened in the primary health care center. Positive anti-HCV prevalence was 1.7% (2.1% in men and 1.3% in women). Blood transfusion and being a blood donor before 1993 also having tattoos were associated with higher odds of HCV infection. The study revealed the active participation of individuals in HCV screening.

Keywords: hepatitis; HCV; epidemiology; screening; risk factors



Citation: 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. <https://doi.org/10.3390/v14061192>

Academic Editor: Curt Hagedorn

Received: 31 March 2022

Accepted: 26 May 2022

Published: 30 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is a leading cause of chronic liver diseases such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [1]. According to the World Health Organization (WHO) estimates, globally viral hepatitis accounted for 1.34 million deaths in 2015 [2]. In the European Union/European Economic Area (EU/EEA), about 64,000 deaths were attributable to hepatitis B virus (HBV) and HCV in 2015, which included 55% of death from hepatocellular carcinoma and 45% from cirrhosis and other chronic liver diseases [3]. HCV infection is the predominant reason for liver transplantation [4].

At the beginning of 2020, the estimated global prevalence of viraemic HCV infection was 0.7%, corresponding to 56.8 million HCV-infected people [5]. In the European Union (EU), an estimated 3.24 million people lived with viraemic HCV infections in 2015 [6]. The prevalence of HCV infection varies between countries. Most Western and Central European countries have a relatively low prevalence of HCV infection; however, this infection is very prevalent in some neighboring countries such as Russia and Romania [6–8].

In Lithuania, representative population-based data on the prevalence of HCV infection are limited. A cross-sectional study of anonymous volunteers testing for HCV antibodies was conducted in five major cities of Lithuania in 2010 [9]. The seroprevalence of HCV found (2.78%) was probably too high because individuals with HCV risk factors might more actively participate in free anonymous testing for anti-HCV at the biggest supermarkets.

Data on diagnosed and newly diagnosed viraemic cases are also scarce in Lithuania. Individuals infected with HCV often do not feel any symptoms until a late stage of the disease, and up to half of them are unaware of their infection [10,11]. A study, which included 28 EU countries, estimated that only 36% of those with viraemic HCV infection were diagnosed [6].

In 2016, the 69th World Health Assembly approved the Global Health Sector Strategy to eliminate hepatitis infection by 2030, including a 90% reduction in new cases of chronic hepatitis C (CHC), a 65% reduction in mortality associated with HCV infection and diagnosis of 90%, as well as treatment of 80% of chronically infected patients, compared to the values reported in 2015 [12]. Achievement of the goals becomes a reality with direct-acting antiviral (DAA) therapies, which can cure the majority (more than 95%) of HCV-infected patients [13]. Early treatment would improve clinical outcomes and reduce viral transmission; however, a high proportion of HCV-infected people remain undiagnosed and are at risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma. National screening programs for HCV infection can identify asymptomatic infected individuals before they develop complications.

In 2022, the Lithuanian health authorities decided, as a first step of the screening program, to pay general practitioners (GPs) a special fee for a service of promoting and performing serological tests for HCV antibodies once per life in the population born from 1945 to 1994. Annual HCV testing by GPs is also planned for persons who inject drugs (PWID) or have human immunodeficiency virus (HIV). Such an initiative is one of the first in Central and Eastern Europe. The pilot study was carried out in the health care center of seaport Klaipeda, Lithuania.

For the development of national policies, reliable epidemiological data on the current situation are very important. This study aimed to assess trends in HCV-related mortality in the country and the prevalence of HCV infection among patients with liver diseases and evaluate possibilities of screening for HCV infection at a primary health care center.

2. Materials and Methods

2.1. Mortality Data

Data for the number of cause-specific deaths in the Lithuanian population from 2001 to 2020 were obtained from the Institute of Hygiene. The causes of death were coded according to the International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10). Starting in 2010, not only the underlying cause but also the contributory cause of death is coded. Three groups of death were analyzed: (1) deaths caused by CHC (B18.2 coded as an underlying cause), (2) deaths caused by other and unspecified liver cirrhosis coded as an underlying cause and CHC as a contributory cause (K74.6 with B18.2), and (3) deaths caused by hepatocellular carcinoma coded as an underlying cause and CHC as a contributory cause (C22.0 with B18.2). This grouping of death was chosen because CHC was most commonly associated with other and unspecified liver cirrhosis (K74.6) and hepatocellular carcinoma (C22.0) as a contributory cause of death.

2.2. Data on HCV Prevalence among Patients with Liver Diseases

The study was performed at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos (hereinafter hospital Kauno Klinikos). This hospital is the largest multi-profile medical institution in Lithuania. Data were collected from the hospital electronic database on patients with liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplant who were consulted or treated in the hospital. If the patient visited the Kaunos Klinikos hospital multiple times, only data of the first visit were included. The study covered the

years 2018–2021 for liver cirrhosis, 2018–2020 for hepatocellular carcinoma, and 2000–2021 for liver transplantation. Data on gender, birth date, visit date, and diagnosis of chronic HCV infection confirmed with a positive HCV-RNA test were collected.

2.3. Screening for Hepatitis C Virus Infection and Case-Control Study

Screening for HCV infection was carried out in the Jurininku Health Care Center located in seaport Klaipeda, Lithuania, from November 2020 to February 2022. The center provides primary health care services. In 2020, about 37,000 city inhabitants were registered with this health care center. Patients were invited to participate in the HCV screening by GPs during the visits. Additionally, regional media, social networking sites, and leaflets were used to inform about the possibility of being tested free of charge. Screening involved a blood test for the presence of antibodies in HCV (TOYO rapid test, Turklab Tibbi Malzemeler A.S., Turkey). Patients who tested positive were referred to a gastroenterologist or infectious disease doctor for further examination.

A case-control study was performed to identify risk factors for hepatitis C infection. All seropositive patients (case group) were invited to participate in a telephone interview, and 65 out of 81 (80.2%) responded. The cases were matched with controls by gender and age with a ratio of 1:2, selecting controls born in the same year as cases. The control group ($n = 130$) was randomly selected from seronegative patients and interviewed by telephone using the same questionnaire as the case group. The questionnaire included questions about the transfusion of blood products before 1993, being blood donors before 1993, injecting drug use, tattoos and being in prison for more than 3 months.

The study protocol was approved by Kaunas Regional Ethics Committee for Biomedical Research (protocol number BE-2-11). Written informed consent was signed by all participants.

2.4. Statistical Analysis

Yearly mortality rates per 100,000 people, age-standardized to the European standard population, were calculated [14].

The categorical variables were presented as proportions and compared using a χ^2 test, Z-test with Bonferroni correction for multiple comparisons and Fisher's exact test. Means were compared using Student's *t*-test. The associations of possible risk factors with HCV infection were analyzed using univariable and multivariable logistic regression analysis.

Data analysis was performed using the statistical package IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp.: Armonk, NY, USA, released 2020).

3. Results

Mortality from CHC as an underlying or contributory cause of death was lower among women than men (Figure 1, Table S1). Including CHC as a contributory cause of death resulted in a nearly two-fold increase in mortality related to CHC. During the study period, no steady trend in mortality from all groups of death was observed. The years when mortality was highest or lowest varied between gender and cause of death. In 2020, mortality from CHC coded as an underlying cause and unspecified liver cirrhosis with CHC as a contributory cause decreased, while mortality from hepatocellular carcinoma with CHC as a contributory cause increased, especially in men, compared to previous years.

Analysis of medical documentation of patients visiting hospital Kauno Klinikos in 2018–2021 showed that 262 patients (146 men and 116 women) were diagnosed with liver cirrhosis. Among them, 106 (40.5%) patients were infected with HCV (Table 1). In men, the highest proportion (57.9%) of patients infected with HCV was found in the 50–59 years age group, while women showed increasing trends of the proportion from the youngest to the oldest age group.

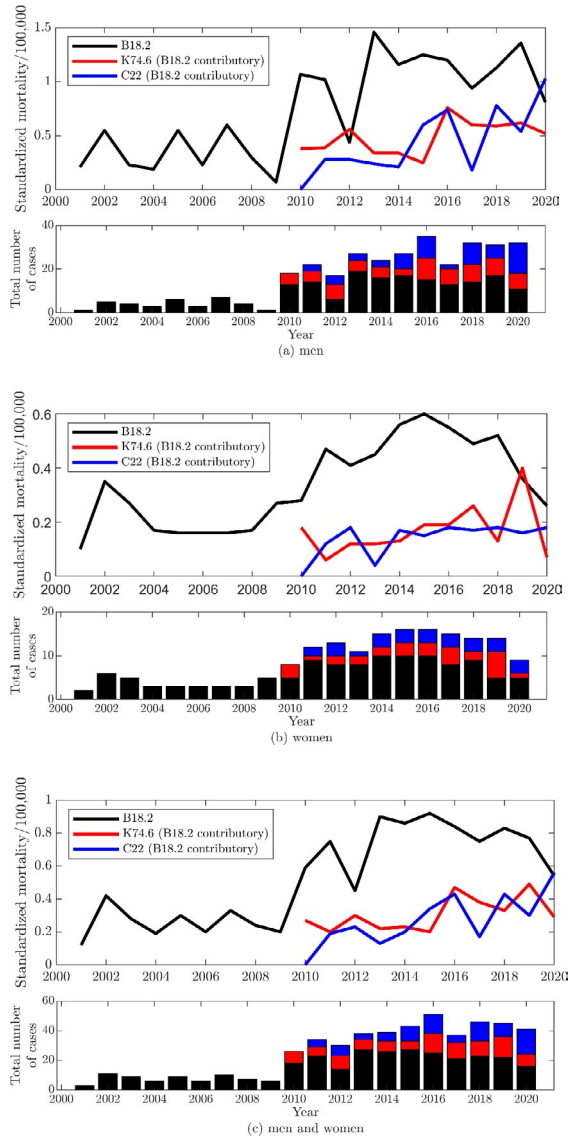


Figure 1. Sex-stratified and total annual age-standardized mortality rates per 100,000 people for chronic viral hepatitis C (CHC) as an underlying cause, unspecified liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma with CHC as a contributory cause: (a) men; (b) women; (c) men and women.

Table 1. Prevalence of chronic hepatitis C virus infection among patients with liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplant patients, according to gender and age (data of hospital Kauno Klinikos).

Gender	Age Groups (Years)				Total	<i>p</i> -Value between Age Groups
	Under 50	50–59	60–69	70 and More		
Liver cirrhosis (n = 262)						
Men n (%)	17 (37.0)	33 (57.9)**	7 (23.3)	2 (15.4)	59 (40.4)	0.002
Women n (%)	5 (21.7)*	17 (37.0)	12 (46.2)	13 (61.9)*	47 (40.5)	0.047
Total n (%)	22 (31.9)*	50 (48.5)*	19 (33.9)	15 (44.1)	106 (40.5)	0.108
Hepatocellular carcinoma (n = 197)						
Men n (%)	7 (70.0)	32 (76.2)*	16 (30.2)	9 (20.9)*	64 (43.2)	<0.001
Women n (%)	2 (66.7)	10 (76.9)	10 (66.7)	12 (66.7)	34 (69.4)	0.925
Total n (%)	9 (69.2)	42 (76.4)*	26 (38.2)*	21 (34.4)	98 (49.7)	<0.001
Liver transplantation (n = 107)						
Men n (%)	12 (40)	16 (43.2)	1 (33.3)	0	29 (41.4)	0.925
Women n (%)	2 (15.4)	4 (33.3)	3 (42.9)	0	9 (27.3)	0.701
Total n (%)	14 (32.6)	20 (40.8)	4 (40.0)	0	38 (36.9)	0.790

* $p < 0.05$ between marked groups (z test with Bonferroni correction), ** $p < 0.05$ compared to other age groups (z test with Bonferroni correction).

Hepatocellular carcinoma was diagnosed in 197 patients (148 men and 49 women) visiting hospital Kauno Klinikos in 2018–2020 (Table 1). HCV infection was found in 43.2% of men and 69.4% of women with hepatocellular carcinoma. The highest proportion of HCV-infected men and women was in the age group 50–59 years, 76.2% and 76.9%, respectively. In older age groups of men with hepatocellular carcinoma, the prevalence of HCV infection was much lower (30.2% and 20.9%). No decrease in the prevalence of HCV infection among women was observed with age.

Between 2000 and 2021, 107 liver transplantations were performed in hospital Kauno Klinikos—48.4% out of 221 transplantations performed in Lithuania during the same period (Table 1). Liver transplantations were more common in men than women, 70 (65.4%) and 37 (34.6%), respectively. The proportion of HCV-infected patients was 41.4% in men and 27.3% in women. No statistically significant difference was found between age groups, possibly due to the small number of cases. Nevertheless, data showed that the prevalence of HCV infection was higher in younger age groups (up to 60 years) of men and had an increasing tendency with age in women.

From November 2020 to February 2022, 4867 patients (2363 men and 2504 women, 48.6% and 51.4%, respectively) were screened in the health care center in Klaipeda. Positive test results were found in 81 (1.7%) patients (Table 2). Of all screened patients, 4167 (85.6%) were born from 1945 to 1994, and 79 (1.9%) of them were seropositive. Seroprevalence of HCV antibodies was higher among men than women, 2.1% and 1.3%, respectively. In men, the highest HCV seroprevalence was found in the age groups 30–39 years (3.6%) and 40–49 years (3.5%). No statistically significant difference was observed between age groups in women.

In total, 195 individuals participated in the case–control study (53.8% men and 46.2% women). The mean age of participants in the case group was 52.9 (SD 9.3) years and mean of the control group was 53.2 (SD 8.8) years ($p = 0.160$). In the case group, possible risk factors for hepatitis C virus infection were more prevalent among men than women, except for blood transfusion before 1993 (Table 3). No differences were found in the control group. The prevalence of possible risk factors was higher among HCV seropositive than seronegative individuals. The proportion of seropositive participants who declared blood transfusion before 1993 was 5.3 times higher than seronegative. Among the cases, the prevalence of being blood donors before 1993 was 2.1 times higher and having tattoos 3.8 times higher compared to the control. Injection of illegal drugs was reported by 23.8%

of HCV-positive patients; 27.0% of seropositive patients were in prison for more than three months. The latter risk factors were not reported by the participants of the control group. The differences in the prevalence of risk factors between seropositive and seronegative individuals were higher in men than women.

Table 2. Seroprevalence of hepatitis C virus infection among the people screened at the primary health care center in Klaipėda.

Age Groups (Years)	Men		Women		Total		p-Value between Men and Women
	Total Screened	Seropositive	Total Screened	Seropositive	Total Screened	Seropositive	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	
<30	229	1 (0.4)	183	1 (0.5)	412	2 (0.5)	1.000
30–39	251	9 (3.6)	262	1 (0.4)	513	10 (1.9)	0.010
40–49	520	18 (3.5)	333	5 (1.5)	853	23 (2.7)	0.127
50–59	562	15 (2.7)	668	13 (1.9)	1230	28 (2.3)	0.446
60–69	487	6 (1.2) *	550	9 (1.6)	1037	15 (1.4)	0.615
≥70	314	0	508	3 (0.6)	822	3 (0.4) *	0.291
p-Value	0.001		0.192		0.001		-
Total	2363	49 (2.1)	2504	32 (1.3)	4867	81 (1.7)	0.033

* $p < 0.05$ compared to age groups 40–49 and 50–59 (z test with Bonferroni correction).

Table 3. Prevalence (%) of possible risk factors for hepatitis C virus infection in seropositive and seronegative individuals.

Risk Factor	Men (n = 105)			Women (n = 90)			Total (n = 195)		
	Anti HCV+ (n = 35)	Anti HCV− (n = 70)	p-Value	Anti HCV+ (n = 30)	Anti HCV− (n = 60)	p-Value	Anti HCV+ (n = 65)	Anti HCV− (n = 130)	p-Value
Blood transfusion before 1993	17.1	1.4	0.006	23.3	6.6	0.036	20.0	3.8	<0.001
Blood donors before 1993	60.0	29.0	0.002	33.3 *	14.8	0.04	47.7	22.3	<0.001
Tattoo	60.0	10.1	<0.001	17.2 *	11.5	0.452	40.6	10.8	<0.001
Injection of illegal drugs	40.0	-		3.6 *	-		23.8	-	
Being in prison for more than 3 months	45.7	-		3.6 *			27.0		

* $p < 0.05$, compared with men in anti HCV+ group; anti HCV+ are seropositive; anti HCV− are seronegative

The univariable logistic regression analysis showed that blood transfusion before 1993, being blood donors before 1993, and having tattoos increased the odds of seropositivity of HCV statistically significantly (Table 4). The multivariable logistic regression analysis, which included all five variables, confirmed that the odds of HCV antibodies in patients who reported blood transfusion before 1993 were 6.81 times higher compared to those who did not have a blood transfusion or had it later. HCV antibodies were found more often among patients who were blood donors before 1993 compared to those who were not donors or were donors later (OR 4.59; 95% CI 2.08–10.15). Having a tattoo increased the odds of HCV seropositivity by 6.46 times.

Table 4. Odds ratios (95% CI) of seropositivity of hepatitis C virus infection by possible risk factors (logistic regression analysis).

Risk Factor	Univariable Analysis			Multivariable Analysis *		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
Blood transfusion before 1993	6.25	2.12–18.42	0.001	6.81	2.00–23.23	0.002
Blood donors before 1993	3.18	1.68–6.01	<0.001	4.59	2.08–10.15	<0.001
Tattoo	5.67	2.67–11.95	<0.001	6.46	2.81–14.82	<0.001
Women vs. men	0.97	0.53–1.76	0.930	0.75	0.36–1.58	0.454
Age	0.98	0.95–1.01	0.160	0.96	0.92–0.99	0.047

* All five variables are included; OR-odds ratio; CI-confidence intervals.

4. Discussion

Evaluation of HCV-related disease burden is important to support the elaboration of the national strategy to eliminate HCV infection. Our study analyzed trends in HCV-related mortality and assessed the HCV prevalence among patients with liver cirrhosis, cancer and liver transplant patients. The seroprevalence of HCV antibodies was established among patients registered at the primary health care center, and an association between HCV infection and risk factors was evaluated.

HCV-related mortality has not changed significantly in Lithuania over the last ten years. In 2020, a lower mortality rate from CHC as an underlying cause was observed. However, it is difficult to interpret these changes due to redistributions of death causes and coding problems due to the COVID-19 pandemic. Some upward trends in mortality from hepatocellular carcinoma with CHC as a contributory cause may be related to a better diagnosis of HCV infection in recent years. The studies, carried out in the United Kingdom and Australia, showed a reduction in the number of deaths from HCV-related liver diseases after 2014, when new treatments with DAAs were introduced [15–17]. DAA therapy is applied in Lithuania. All HCV-infected patients are eligible for reimbursement of treatment [18]. Unfortunately, most of them are still undiagnosed and untreated. In our study, HCV-related mortality was higher in men than women. Similarly, analysis of death data in EU/EEA countries showed a more than three-fold higher mortality rate from hepatocellular carcinoma caused by CHC among men than women [3]. The studies demonstrated the high impact of HCV infection on all-cause mortality and, in particular, liver-related mortality [3,19,20].

Estimation of the mortality attributed to HBV and HCV infections is challenging because these infections are often underreported in mortality records [15,21,22]. In the cohort study carried out in England, HCV was not mentioned on the death certificate of 45% of HCV-infected patients [15]. Our and other studies showed that adding CHC as a contributory cause to liver cirrhosis and cancer as an underlying cause increases the mortality rates from HCV-related diseases [15,20]. Simmons et al. found that HCV was recorded as a contributory cause of death for 28.4% of underlying causes [20].

There is a lot of evidence that HCV infection is associated with chronic liver diseases [1,23–26]. HCV induces liver fibrosis and cirrhosis. The incidence of cirrhosis ranges from 15% to 35% during the 25–30 year period after HCV infection. The risk of hepatocellular carcinoma increases with the fibrosis stage. In patients with cirrhosis, hepatocellular carcinoma develops at an annual rate of 1%–4% [1,24]. Analysis of medical documentation of patients in Kaunas Klinikos hospital revealed that 40.5% of patients with liver cirrhosis, 49.7% with cancers and 36.9% of transplant patients were HCV infected. The highest proportion of HCV-infected patients with liver diseases was in the age group 50–59 years. Other authors found that since the introduction of DAA, HCV-related cirrhosis significantly decreased as an indication of liver transplantation; however, the short time from HCV diagnosis to liver transplantation suggests that late diagnosis of HCV infection remains a serious problem [27,28].

Screening strategies vary between different countries. In some countries, screenings enrolled specific populations, such as blood donors, persons with other risk factors or clinical patients, who are not representative of the general population [29]. Recent studies assessed that screening of the general population is cost-effective compared to the screening of high-risk individuals or birth cohort-based screening alone [30,31]. The Lithuanian health authorities decided to start with birth cohort-based screening for inhabitants born from 1945 to 1994 (testing once per life) and annual HCV testing of PWID and patients with HIV. The pilot study in Klaipeda confirmed that most (97.5%) anti-HCV-positive cases identified were in a selected birth cohort. For one year, almost 5000 patients were screened in the primary health care center. Whereas screening was performed during the COVID-19 pandemic, when patient visits to the health care center were restricted, and online doctor consultations were offered, patient participation in screening was good enough.

In our study, the seroprevalence of HCV antibodies (1.7%) was lower than in the study carried out in Lithuania in 2010 (2.78%) [9]. Representativeness of the latter study was lower because it involved volunteers, and testing for anti-HCV was performed at the biggest supermarkets free of charge. Higher participation of people at HCV risk and overestimation of the anti-HCV prevalence was very likely. The seroprevalence of HCV antibodies identified in our study was similar to that in neighboring Baltic countries: in Estonia, 1.5–2.0% [32] and Latvia, 2.4% [33]. A similar proportion of seropositive people were found in Central European countries [8,18]. Analysis of the national surveillance system data indicated that the number of acute HCV infection cases diagnosed and registered in Lithuania from 2005 to 2018 showed a decreasing trend (from 2.0 cases per 100,000 in 2005 to 0.9 cases per 100,000 in 2018) [34]. However, it must be emphasized that a large number of such cases were not captured by the current national surveillance system.

Data of our case–control study demonstrated that blood transfusion and being a blood donor before 1993, as well as having tattoos, were associated with higher odds of HCV infection. These risk factors were most prevalent among HCV-infected individuals, especially men. We were not able to calculate the odds ratios of HCV infection for illicit drug users and participants who were in prison for more than three months because such risk factors were not found in the control group. However, the high proportion of anti-HCV-positive individuals who reported injection drug use suggests that this risk factor is of great concern, especially among young people. The previous study of CHC patients carried out in Lithuania found that the main routes of HCV transmission were intravenous drug use and tattoos [35]. Analysis of the national surveillance system data also confirmed that injection drug use was the most commonly recorded transmission route for acute HCV cases in Lithuania; however, information about the possible transmission routes was not provided for 56.2% of all the analyzed cases [34]. Evidence suggests that the relative impact of the different routes of HCV transmission has changed over the last decades [36–38]. Before screening assays became available, most HCV infections were iatrogenic caused by transfusions with infected blood or unsafe invasive medical and surgical procedures. So far, the majority of diagnosed HCV patients in Lithuania have been infected through blood transfusions and blood donation before 1993. Meanwhile, new HCV infections are related to illicit drug use. Estimated anti-HCV prevalence among injection drug users was 60% or higher in half of the European countries [36]. Thus, including the annual testing of injection drug users in the Lithuanian screening program was the right decision.

Several limitations of the study should be mentioned. It is likely that the analysis of mortality did not capture all death caused by HCV because of underreporting of this infection in mortality records. We expect that adding CHC as a contributory cause to liver cirrhosis and cancer as an underlying cause helped us to estimate the mortality rate from HCV-related diseases more accurately. Moreover, there is no reason to believe that underreporting has changed over time and might have an impact on mortality trends. Analysis of medical documentation on the proportion of liver diseases caused by HCV was performed only in one hospital. However, Kaunas Klinikos hospital is one of the largest in Lithuania, visited by a high proportion of patients with liver disease. Furthermore, the pilot

study of screening was organized only in one primary health care center. Although enough people have been screened, the seroprevalence of HCV infection can be not representative of the whole Lithuanian population. Information provided by the participants during a telephone interview on potential risk factors for HCV infection may be biased because some of them may be reluctant to tell the truth about sensitive personal matters. We did not possess data regarding what proportion of anti-HCV positive screened subjects was HCV-RNA positive. The participants with positive anti-HCV serologic tests were referred to a gastroenterologist or infectious disease doctor for HCV-RNA test and treatment if required. The specialists do not directly inform the GPs about the test results. This information is provided in an electronic health system, but its availability at the individual level is limited due to data protection. In Lithuania, extrapolated viraemic rate of 66% from the anti-HCV positive cases is used [7]. According to this rate, 53 out of the 81 anti-HCV positive subjects identified in our study would be HCV-RNA positive, and the prevalence of HCV-RNA positivity would be 1.1%, the same as reported by Polaris Observatory for the Lithuanian population [7]. More reliable data will be available when HCV testing is started at the national level in Lithuania in May 2022.

In conclusion, our study provided new data on the HCV epidemiological situation in Lithuania. They revealed the active participation of individuals registered with primary health care centers in HCV screening performed by GPs. Population-based screening may be an important tool for assessing the number of infected with HCV people and enabling estimation of the future disease burden. The screening strategy chosen by Lithuanian health authorities will allow the identification of the majority of HCV-infected people. Updated epidemiologic data are necessary to support the elaboration of the national strategy for elimination of HCV infection and achievement of the WHO targets by 2030, including national population-based screening programs, appropriate preventive measures to reduce the incidence of HCV infection and effective treatment of HCV infected people in the early stage of the disease.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/v14061192/s1>, Table S1: Sex-stratified and total annual age-standardized mortality rates per 100,000 people for chronic viral hepatitis C (CHC) as the underlying cause, unspecified liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma with CHC as a contributory cause.

Author Contributions: Conceptualization, J.P. and L.K.; methodology, J.P. and L.K.; formal analysis, E.C.; J.P. and T.T.; investigation, E.C.; G.D.; S.D.; J.S.; E.K. and G.U.; writing—original draft preparation, E.C. and J.P.; writing—review and editing, E.C.; J.P.; J.S.; G.D.; S.D.; E.K.; T.T.; G.U.; and L.K.; supervision, J.P. and L.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: AbbVie sponsored the provision of the HCV screening tests to Jurininku Health Care Center. The content of this articles is not influenced by the sponsor.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by Kaunas Regional Ethics Committee for Biomedical Research (protocol number BE-2-11 and date of approval 18 January 2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to ethical issues.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References






1. Alter, H.J.; Seeff, L.B. Recovery, Persistence, and Sequelae in Hepatitis C Virus infection: A perspective on Long-Term Outcome. *Semin. Liver Dis.* **2000**, *20*, 17–35. [[CrossRef](#)]
2. World Health Organization. *Global Hepatitis Report 2017*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016> (accessed on 28 March 2022).

3. Mårdh, O.; Quinten, C.; Amato-Gauci, A.J.; Duffell, E. Mortality from liver diseases attributable to hepatitis B and C in the EU/EEA—Descriptive analysis and estimation of 2015 baseline. *Infect. Dis.* **2020**, *52*, 625–637. [CrossRef] [PubMed]
4. Ireland, G.; Simmons, R.; Hickman, M.; Ramsay, M.; Sabin, C.; Mandal, S. Monitoring liver transplant rates in persons diagnosed with hepatitis C: A data linkage study. England 2008 to 2017. *Euro Surveill.* **2019**, *24*, 1900176. [CrossRef] [PubMed]
5. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: A modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *15*, 00472–00476. [CrossRef]
6. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: A modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *2*, 325–336. [CrossRef]
7. Liakina, V.; Hamid, S.; Tanaka, J.; Olafsson, S.; Sharara, A.I.; Alavian, S.M.; Gheorghe, L.; El Hassan, E.S.; Abaalkhail, F.; Abbas, Z.; et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries—Volume 3. *J. Viral Hepat.* **2015**, *22*, 4–20. [CrossRef]
8. Flisiak, R.; Zarębska-Michaluk, D.; Ciupkeviciene, E.; Drazilova, S.; Frankova, S.; Grgurevic, I.; Hunyady, B.; Jarcuska, P.; Kupčinskas, L.; Makara, M.; et al. HCV Elimination in Central Europe with Particular Emphasis on Microelimination in Prisons. *Viruses* **2022**, *14*, 482. [CrossRef]
9. Liakina, V.; Valantinas, J. Anti-HCV prevalence in the general population of Lithuania. *Med. Sci. Monit.* **2012**, *18*, 28–35. [CrossRef]
10. Denniston, M.M.; Klevens, R.M.; McQuillan, G.M.; Jiles, R.B. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2008. *Hepatology* **2012**, *55*, 1652–1661. [CrossRef]
11. Kileng, H.; Gutteberg, T.; Goll, R.; Paulssen, E.J. Screening for hepatitis C in a general adult population in a low-prevalence area: The Tromsø study. *BMC Infect. Dis.* **2019**, *19*, 189. [CrossRef]
12. World Health Organization. Global health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: Towards Ending Viral Hepatitis. 2016. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf> (accessed on 28 March 2022).
13. Pawlotsky, J.M. New hepatitis C therapies: The toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* **2014**, *146*, 1176–1192. [CrossRef]
14. Revision of the European Standard Population Report of Eurostat’s Task Force. Available online: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f> (accessed on 20 March 2022).
15. Ireland, G.; Mandal, S.; Hickman, M.; Ramsay, M.; Harris, R.; Simmons, R. Mortality rates among individuals diagnosed with hepatitis C virus (HCV): an observational cohort study, England, 2008 to 2016. *Euro Surveill.* **2019**, *24*, 1800695. [CrossRef]
16. Hutchinson, S.J.; Valerio, H.; McDonald, S.A.; Yeung, A.; Pollock, K.; Smith, S.; Barclay, S.; Dillon, J.F.; Fox, R.; Bramley, P.; et al. Population impact of direct-acting antiviral treatment on new presentations of hepatitis C-related decompensated cirrhosis: A national record-linkage study. *Gut* **2020**, *69*, 2223–2231. [CrossRef]
17. Alavi, M.; Law, M.G.; Valerio, H.; Grebely, J.; Amin, J.; Hajarizadeh, B.; Selvey, C.; George, J.; Dore, G.J. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia. *J. Hepatol.* **2019**, *71*, 281–288. [CrossRef]
18. Flisiak, R.; Frankova, S.; Grgurevic, I.; Hunyady, B.; Jarcuska, P.; Kupčinskas, L.; Makara, M.; Simonova, M.; Sperl, J.; Tolmane, L.; et al. How close are we to hepatitis C virus elimination in Central Europe? *Clin. Exp. Hepatol.* **2020**, *6*, 1–8. [CrossRef]
19. Roelens, M.; Bertisch, B.; Moradpour, D.; Cerny, A.; Semmo, N.; Schmid, P.; Müllhaupt, B.; Clerc, O.; Semela, D.; Junker, C.; et al. Swiss Hepatitis C Cohort Study. All-Cause Mortality and Causes of Death in the Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS). *Open Forum Infect. Dis.* **2020**, *7*, 308. [CrossRef]
20. Piselli, P.; Serraino, D.; Fusco, M.; Girardi, E.; Pirozzi, A.; Toffolutti, F.; Cimaglia, C.; Taborelli, M. Collaborating Study Group. Hepatitis C virus infection and risk of liver-related and non-liver-related deaths: A population-based cohort study in Naples, southern Italy. *BMC Infect. Dis.* **2021**, *21*, 667. [CrossRef]
21. Simmons, R.; Ireland, G.; Ijaz, S.; Ramsay, M.; Mandal, S. National Institute for Health Research Health Protection Research Unit (NIHR HPRU) in Blood Borne, Sexually Transmitted Infections. Causes of death among persons diagnosed with hepatitis C infection in the pre- and post-DAA era in England: A record linkage study. *J. Viral Hepat.* **2019**, *26*, 873–880. [CrossRef]
22. Keiser, O.; Giudici, F.; Müllhaupt, B.; Junker, C.; Dufour, J.F.; Moradpour, D.; Bruggmann, P.; Terziroli, B.; Semela, D.; Brezzi, M.; et al. Swiss Hepatitis C Cohort Study and the Swiss National Cohort. Trends in hepatitis C-related mortality in Switzerland. *J. Viral Hepat.* **2018**, *25*, 152–160. [CrossRef]
23. Perz, J.F.; Armstrong, G.L.; Farrington, L.A.; Hutin, Y.J.; Bell, B.P. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* **2006**, *45*, 529–538. [CrossRef]
24. Lee, M.H.; Yang, H.I.; Lu, S.N.; Jen, C.L.; Yeh, S.H.; Liu, C.J.; Chen, P.J.; You, S.L.; Wang, L.Y.; Chen, W.J.; et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: Long-term predictors from a community-based cohort study. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 4587–4593. [CrossRef]
25. El-Serag, H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **2012**, *142*, 1264–1273. [CrossRef]
26. Lee, M.H.; Yang, H.I.; Yuan, Y.; L’Italien, G.; Chen, C.J. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 9270–9280. [CrossRef]

27. Choudhary, N.S.; Saraf, N.; Saigal, S.; Rastogi, A.; Bhangui, P.; Thiagrajan, S.; Soin, A.S. Outcome of hepatitis C-related liver transplantation in direct-acting antiviral era. *Indian J Gastroenterol.* **2020**, *39*, 539–543. [CrossRef]
28. Ferrarese, A.; Germani, G.; Gambato, M.; Russo, F.P.; Senzolo, M.; Zanetto, A.; Shalaby, S.; Cillo, U.; Zanus, G.; Angeli, P.; et al. Hepatitis C virus related cirrhosis decreased as indication to liver transplantation since the introduction of direct-acting antivirals: A single-center study. *World J. Gastroenterol.* **2018**, *24*, 4403–4411. [CrossRef]
29. World Health Organization. Guidelines on Hepatitis B and C Testing. 2017. Available online: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf> (accessed on 28 March 2022).
30. Deuffic-Burban, S.; Huneau, A.; Verleene, A.; Brouard, C.; Pillonel, J.; Le Strat, Y.; Cossais, S.; Roudot-Thoraval, F.; Canva, V.; Mathurin, P.; et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J. Hepatol.* **2018**, *69*, 785–792. [CrossRef]
31. Eckman, M.H.; Ward, J.W.; Sherman, K.E. Cost Effectiveness of Universal Screening for Hepatitis C Virus Infection in the Era of Direct-Acting, Pangenotypic Treatment Regimens. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *17*, 930–939. [CrossRef]
32. Mansberg, K.; Kull, K.; Salupere, R.; Prükk, T.; Margus, B.; Kariis, T.; Rimmel, T.; Suurmaa, K.; Ott, K.; Jaago, K.; et al. A Population-Based Surveillance Study on the Epidemiology of Hepatitis C in Estonia. *Medicina* **2018**, *54*, 9. [CrossRef] [PubMed]
33. 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. [CrossRef] [PubMed]
34. Grubyte, S.; Urboniene, J.; Nedzinskiene, L.; Jancoriene, L. The Epidemiological Patterns of Hepatitis C in Lithuania: Changes in Surveillance from 2005 to 2018. *Medicina* **2021**, *57*, 1120. [CrossRef] [PubMed]
35. Liakina, V.; Speiciene, D.; Irnius, A.; Valantinas, J. Changes in hepatitis C virus infection routes and genotype distribution in a Lithuanian cohort with chronic hepatitis C. *Med. Sci. Monit.* **2009**, *15*, PH17–PH23.
36. Nelson, P.K.; Mathers, B.M.; Cowie, B.; Hagan, H.; Des Jarlais, D.; Horyniak, D.; Degenhardt, L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: Results of systematic reviews. *Lancet* **2011**, *378*, 571–583. [CrossRef]
37. Negro, F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig. Liver Dis.* **2014**, *46* (Suppl. 5), S158–S164. [CrossRef]
38. Degenhardt, L.; Peacock, A.; Colledge, S.; Leung, J.; Grebely, J.; Vickerman, P.; Stone, J.; Cunningham, E.B.; Trickey, A.; Dumchev, K.; et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: A multistage systematic review. *Lancet Glob. Health* **2017**, *5*, e1192–e1207. [CrossRef]

Article

Genotype Distribution and Characteristics of Chronic Hepatitis C Infection in Estonia, Latvia, Lithuania, and Ukraine: The RESPOND-C Study

Ligita Jančoriēne¹, Baiba Rozentāle², Ieva Tolmane^{2,3}, Agita Jērūma^{2,4}, Riina Salupere⁵, Arīda Buivydiēne^{6,7}, Jonas Valantinas^{6,7}, Limas Kupčinskas^{8,*}, Jolanta Šumskienė⁸, Eglė Čiupkevičienė^{8,9}, Arvydas Ambrozaitis¹, Olga Golubovska¹⁰, Larysa Moroz¹¹, Robert Flisiak¹² and Borys Bondar¹³

¹ Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Medical Faculty, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, LT-08406 Vilnius, Lithuania; ligita.jancoriene@santa.lt (L.J.); arvydas.ambrozaitis@elnet.lt (A.A.)

² Latvian Centre of Infectious Diseases, Riga East Clinical University Hospital, LV-1006 Riga, Latvia; baiba.rozentale@aslimnica.lv (B.R.); ieva.tolmane@aslimnica.lv (I.T.); agita.jeruma@aslimnica.lv (A.J.)

³ Faculty of Medicine, University of Latvia, LV-1586 Riga, Latvia

⁴ Faculty of Medicine, Riga Stradins University, LV-1007 Riga, Latvia

⁵ Tartu University Hospital, University of Tartu, EE-50406 Tartu, Estonia; riina.salupere@kliinikum.ee

⁶ Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, LT-08406 Vilnius, Lithuania; arida.buivydiene@santa.lt (A.B.); jonas.valantinas@santa.lt (J.V.)

⁷ Centre of Hepatology, Gastroenterology and Dietetics, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, LT-08406 Vilnius, Lithuania

⁸ Department of Gastroenterology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT-50161 Kaunas, Lithuania; j.sumskiene@gmail.com (J.Š.); egle.ciupkeviene@lsmu.lt (E.Č.)

⁹ Health Research Institute, Faculty of Public Health, Lithuanian University of Health Sciences, LT-47181 Kaunas, Lithuania

¹⁰ Infectious Disease Department, O.O. Bogomolets National Medical University, 01601 Kyiv, Ukraine; ogolubovska@gmail.com

¹¹ Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology, National Pirogov Memorial Medical University, 21018 Vinnytsya, Ukraine; laris62002@yahoo.com

¹² Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University of Białystok, 15-089 Białystok, Poland; robert.flisiak1@gmail.com

¹³ AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, 01032 Kyiv, Ukraine; borys.bondar@abbvie.com

* Correspondence: limas.kupcinskas@lsmu.lt



Citation: Jančoriēne, L.; Rozentāle, B.; Tolmane, I.; Jērūma, A.; Salupere, R.; Buivydiēne, A.; Valantinas, J.; Kupčinskas, L.; Šumskienė, J.; Čiupkevičienė, E.; et al. Genotype Distribution and Characteristics of Chronic Hepatitis C Infection in Estonia, Latvia, Lithuania, and Ukraine: The RESPOND-C Study. *Medicina* **2023**, *59*, 1577. <https://doi.org/10.3390/medicina59091577>

Academic Editors: Edgaras Stankevičius and Jeong Heo

Received: 30 June 2023

Revised: 18 August 2023

Accepted: 28 August 2023

Published: 30 August 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Background and objectives:* Since 2013, highly effective direct-acting antiviral (DAA) treatment for chronic hepatitis C (CHC) has become available, with cure rates exceeding 95%. For the choice of optimal CHC treatment, an assessment of the hepatitis C virus (HCV) genotype (GT) and liver fibrosis stage is necessary. Information about the distribution of these parameters among CHC patients in Estonia, Latvia, and Lithuania (the Baltic states) and especially in Ukraine is scarce. This study was performed to obtain epidemiologic data regarding CHC GT and fibrosis stage distribution for better planning of resources and prioritization of patients for DAA drug treatment according to disease severity in high-income (the Baltic states) and lower-middle-income (Ukraine) countries. *Materials and methods:* The retrospective RESPOND-C study included 1451 CHC patients. Demographic and disease information was collected from medical charts for each patient. *Results:* The most common suspected mode of viral transmission was blood transfusions (17.8%), followed by intravenous substance use (15.7%); however, in 50.9% of patients, the exact mode of transmission was not clarified. In Ukraine (18.4%) and Estonia (26%), transmission by intravenous substance use was higher than in Lithuania (5%) and Latvia (5.3%). Distribution of HCV GT among patients with CHC was as follows: GT1—66.4%; GT3—28.1%; and GT2—4.1%. The prevalence of GT1 was the highest in Latvia (84%) and the lowest in Ukraine (63%, $p < 0.001$). Liver fibrosis stages were distributed as follows: F0—12.2%, F1—26.3%, F2—23.5%, F3—17.1%, and F4—20.9%. Cirrhosis (F4) was more prevalent in Lithuanian patients (30.1%) than in Estonians (8.1%, $p < 0.001$). *Conclusions:* This study contributes to the knowledge of epidemiologic characteristics of HCV infection in the Baltic states and Ukraine.

The data regarding the patterns of HCV GT and fibrosis stage distribution will be helpful for the development of national strategies to control HCV infection in the era of DAA therapy.

Keywords: chronic hepatitis C; routes of infection; fibrosis stage; genotype; Baltic states; Ukraine

1. Introduction

An estimated 58 million people have chronic hepatitis C virus infection, with about 1.5 million new infections occurring per year. The highest burden of disease is in the eastern Mediterranean region and European region, with 12 million people chronically infected in each region [1,2]. In the Southeast Asia region and the western Pacific region, an estimated 10 million people in each region are chronically infected. Nine million people are chronically infected in the African region and 5 million in the region of the Americas. In the European region of the World Health Organization (WHO), the prevalence of HCV is higher outside the EU/EFTA countries, and many infected individuals are not aware of their infection [3]. HCV is most commonly transmitted via the blood. Thus, intravenous (as well as intranasal) substance users, dialysis patients, and those undergoing tattooing or manicure and pedicure services are at risk of infection [4,5]. In rare cases, HCV can also be transmitted vertically from a mother to a child, and the virus can also be spread through sexual intercourse [4,5]. Of those with chronic HCV infection, the risk of cirrhosis ranges from 15% to 30% within 20 years [6,7]. Six major genotypes of HCV have been defined, with more than 50 subtypes described [8]. The most common subtypes found in European countries are 1a and 1b in genotype 1 and 2a and 2b in genotype 2. These variants have become very widely distributed over the past decades as a result of transmission through blood transfusion and various other invasive medical procedures and by needle sharing between intravenous substance users. They now represent the vast majority of infections encountered clinically.

Determination of HCV genotype and liver fibrosis stage is essential to making treatment decisions, as the regimens, dosing, and duration of therapy vary across the genotypes [9]. Access to HCV treatment is improving but remains too limited. Of the 58 million persons living with HCV infection globally in 2019, an estimated 21% (15.2 million) knew their diagnosis, and of those diagnosed with chronic HCV infection, around 62% (9.4 million) persons had been treated with DAAs by the end of 2019.

The prevalence of HCV infection is relatively high in the Baltic countries. In Estonia, it affects 1.5% to 2.0% of the population [10], in Latvia, 2.4% [11], and in Lithuania, 1.7% [12]. In Ukraine, official statistics or registries for HCV infection are scarce; however, the estimated prevalence of infection is assessed as very high—3.5% [13].

In 2016, the World Health Assembly passed a resolution to eliminate viral hepatitis as a public health threat by 2030 [14]. Safe and effective drugs, direct-acting antivirals (DAA), are now available; however, most patients remain unaware of their infection, which may be recognized only in the late stages when the complications have occurred. Furthermore, the high cost of new drugs requires prioritization in their allocation. Thus, identifying patients at high risk of dying from CHC and ensuring appropriate treatment is a healthcare challenge, especially in lower-income countries. WHO issued new guidelines for treating CHC based on a patient's clinical history, as well as on the genotype of HCV [15]. WHO now recommends that testing, care, and treatment for persons with chronic hepatitis C infection can be provided by trained nonspecialist doctors and nurses.

Determination of HCV genotype and liver fibrosis stage is essential to making treatment decisions. Individuals with advanced fibrosis are more likely to develop complications that require urgent treatment. In addition, they require disease management interventions such as hepatocellular carcinoma (HCC) screening. Clinical data regarding disease progression and fibrosis stage distribution are limited in the Baltic states and Ukraine. Pan-genotypic DAAs remain expensive in many high- and upper-middle-income countries.

Proper resource planning is especially important in Ukraine, where the war has created many challenges for the healthcare system.

This study aimed to evaluate the distribution of genotypes and stages of fibrosis among CHC patients for better planning of healthcare resources to achieve the WHO goal to eliminate hepatitis C infection by 2030 in the high-income Baltic countries and the lower-middle-income country of Ukraine.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Sample

This was an epidemiologic study with a retrospective and multi-center design. Centers from different geographical regions of Ukraine, Estonia, Latvia, and Lithuania were selected to participate in the study based on the following selection criteria: selected centers were both inpatient and outpatient reference centers with experience in the treatment of CHC and current access to patients with HCV infection. Centers also had to have the ability to conduct the study following applicable legal and regulatory requirements, as well as to perform data entry via an online electronic case report form (e-CRF). Centers had to represent the estimated number of patients in rural or urban areas. Altogether, 15 centers (8 in Ukraine, 1 in Latvia, 3 in Lithuania, and 3 in Estonia) were involved in the study. The study was conducted from 28 July 2015 to 20 April 2016.

Study enrollment was planned for approximately 1450 patients (100 from Estonia, 150 from Latvia, 200 from Lithuania, and 1000 from Ukraine). Study investigators enrolled patients until the sample had reached these predefined limits. To reduce selection bias at the patient level, all patients with HCV infection who attended a routine visit at each participating center within the past 6 months before study initiation were identified as possible eligible patients for the study. Furthermore, patients had to fulfil the following selection criteria: diagnosis of chronic HCV infection confirmed with a positive HCV-RNA test, defined HCV GT, and age ≥ 18 years. All patients had to provide patient authorization (consent) for the use/disclosure of data. Patients with a diagnosis of acute hepatitis C were excluded from data collection.

In total, 1490 patients were enrolled in the study. Due to missing data, 39 (2.6%) of patients were excluded from the study. Therefore, data from 1451 patients were analyzed (100 from Estonia, 150 from Latvia, 201 from Lithuania, and 1000 from Ukraine).

2.2. Data Collection and Variables

Information was collected from the patient's medical documentation on a pre-established e-CRF at a single time point for each patient. Demographic data included age at the time of the study, gender, geographic location (country), duration of HCV infection, GT classification, alcohol consumption, and substance use. Patients were asked about their alcohol consumption habits, which were classified as 'Yes' if they consumed any alcoholic drink or 'No' if they did not. Regarding substance use, patients were classified as former drug users, active drug users, and those who had never used drugs. Patients who failed to provide an answer about their substance or alcohol consumption were marked as 'Unknown'. Collected clinical data were fibrosis stage, HCC status, and infection characteristics.

GTs were grouped as follows: GT1 (overall and separately as GT1a, GT1b, and GT1 undefined), GT2, GT3, GT4, GT5, GT6, GT other, or GT mixed.

The liver fibrosis stage was most frequently based on histology results obtained from liver biopsy specimen analysis and/or liver stiffness measurement by transient elastography (TE) using a FibroScan[®] model 402 with an M probe (Echosens, Paris, France). According to the manufacturer's recommendations, only TE results obtained with 10 valid measurements and a success rate of at least 60% (with <30% interquartile range) were considered reliable. Fibrosis stages were categorized using the METAVIR scoring system as follows: F0—no fibrosis; F1—portal fibrosis without septa; F2—portal fibrosis with few septa; F3—numerous septa without cirrhosis; and F4—cirrhosis.

In this study, the following self-reported modes of infections were assessed: unsafe injection (e.g., substance use and needle stick injury), blood transfusion, hemodialysis, organ transplantation, dental procedures, other invasive procedures (e.g., tattooing/body piercing), unknown, and other.

As HCV infection shares a similar mode of transmission with other viruses, patients were also categorized according to their co-infection status with human immunodeficiency virus (HIV) infection.

2.3. Data Analysis

The categorical variables were presented as proportions and compared using an χ^2 test and Z-test with Bonferroni correction. The Bonferroni-corrected alpha level was set at 0.008 when proportions between 4 countries were compared using the Z-test (0.05/6 pairwise comparisons). Statistical analysis was performed using SAS 9.2 for Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA).

2.4. Ethical Statement

All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approval to conduct the study was issued by the Ethics Committee of Latvia, protocol N 19-A/15 on 6 August 2015, the Lithuanian Bioethics Committee, protocol NL-15-07/1, and the Tallinn Medical Researches Ethics Committee, protocol N 1139, on 17 September 2015. In Ukraine, the legislation does not require ethical approval for noninterventional studies.

3. Results

3.1. Demographics and General Characteristics

The study population consisted of 845 (58.2%) men and 606 (41.8%) women. The mean age of patients was 43.9 (SD 11.7) years (range from 18.0 to 82.0 years). The general characteristics of the study population are shown in Table 1.

Table 1. General characteristics of the study participants.

Characteristics	Ukraine (N = 1000)		Estonia (N = 100)		Latvia (N = 150)		Lithuania (N = 201)		Total (N = 1451)		p-Value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Male	613	61.3	59	59.0	69	46.0	104	51.7	845	58.2	<0.001
Female	387	38.7	41	41.0	81	54.0	97	48.3	606	41.8	
Drug abuse											<0.001
Former drug user	171	17.1	24	24.0	11	7.3	10	5.0	216	14.9	
Active drug user	20	2.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5	21	1.5	
Never used	772	77.2	70	70.0	137	91.4	188	93.5	1167	80.4	
Unknown	37	3.7	6	6.0	2	1.3	2	1.0	47	3.2	
Alcohol consumption											<0.001
Yes	175	17.5	19	19.0	5	3.4	30	14.9	229	15.8	
No	757	75.7	67	67.0	143	95.3	170	84.6	1137	78.3	
Unknown	68	6.8	14	14.0	2	1.3	1	0.5	85	5.9	
Suspected mode of infection											<0.001
Intravenous drug use	184	18.4	26	26.0	8	5.3	10	5.0	228	15.7	
Blood transfusion	156	15.6	21	21.0	28	18.7	53	26.4	258	17.8	
Dental procedures	172	17.2	2	2.0	51	34.0	2	1.0	227	15.6	
Unknown	488	48.8	51	51.0	63	42.0	136	67.6	738	50.9	

Table 1. Cont.

Characteristics	Ukraine (N = 1000)		Estonia (N = 100)		Latvia (N = 150)		Lithuania (N = 201)		Total (N = 1451)		p-Value
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Duration of HCV infection											
≥0 and <3 years	410	41.0	22	22.0	50	33.4	78	38.8	560	38.7	<0.001
≥3 and <5 years	211	21.2	19	19.0	17	11.3	32	15.9	279	19.2	
≥5 and <10 years	270	27.0	26	26.0	44	29.3	52	25.9	392	27.0	
≥10 years	108	10.8	33	33.0	39	26.0	39	19.4	219	15.1	
Fibrosis stage											
F0	122	16.6	6	6.9	12	8.5	1	0.5	141	12.2	<0.001
F1	178	24.4	37	42.5	58	40.8	31	16.1	304	26.3	
F2	171	23.3	24	27.6	21	14.8	55	28.4	271	23.5	
F3	113	15.4	13	14.9	24	16.9	48	24.9	198	17.1	
F4 (cirrhosis)	149	20.3	7	8.1	27	19.0	58	30.1	241	20.9	
Total	733	100	87	100	142	100	193	100	1155	100	
HIV and/or HBV co-infection status											
Yes	125	12.5	24	24.0	0	0.0	0	0.0	149	10.3	0.001
No	875	87.5	76	76.0	150	100	201	100	1302	89.7	
HCC status											
Yes	4	0.4	1	1.0	3	2.0	4	2.0	12	0.8	<0.001
No	842	84.2	82	82.0	120	80.0	187	93.0	1231	84.9	
Unknown	154	15.4	17	17.0	27	18.0	10	5.0	208	14.3	

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus.

Substance abuse was uncommon among study participants. There were 20 (2%) active drug users in Ukraine and 1 (0.5%) in Lithuania. The highest proportion of former drug users was found in Estonia (24%) and Ukraine (17.1%). The prevalence of alcohol consumption varied from 3.4% in Latvia to 19% in Estonia. The suspected mode of infection differed between countries. In Lithuania, the main route of HCV transmission was blood transfusion (26.4%). Intravenous substance use was most frequently recorded in Estonia (26%) and Ukraine (18.4%). Even 34% of Latvian patients were suspected of being infected via dental procedures. The route of transmission was not defined in 738 (50.9%) patients.

The highest proportion of patients with a disease duration of 10 years and more was in Estonia (33%). In all countries except Estonia, the duration of disease in most patients was up to 3 years. HIV and/or HBV co-infection was identified in 125 (12.5%) patients in Ukraine and 24 (24%) in Estonia.

Overall, comorbidities were reported in 30.7% of patients (445/1451). Other liver diseases accounted for 55.5% of all comorbidities (208/445 patients), and they were the most frequent conditions in every country. Other chronic infectious diseases made up 16.3% of comorbidities (61/445) and 11.5% of diseases of the circulatory system (43/445) (data are not shown).

In all countries except Lithuania, the highest proportion of patients had an F1 stage of liver fibrosis. Almost one-third (30.1%) of Lithuanian patients were diagnosed with liver cirrhosis (F4). HCC was found in 4 (0.4%) patients in Ukraine and 8 (1.8%) patients in the Baltic countries.

3.2. Genotype Distribution

As shown in Table 2, the overall pattern of HCV GT distribution was similar among all studied countries. In general, GT1 was most common, accounting for 963 of all infections (66.4%), followed by GT3 (n = 408; 28.1%). Only small percentages of GT2, mixed GT, or GTs not further classified were reported (Table 2). GTs 4, 5, and 6 were not identified among

the study participants. Subtype 1b accounted for 76.4% (765/963) of all GT1 infections and 94.3% (765/811) of all subtype-defined GT1 infections.

Table 2. HCV genotype distribution according to geographic location.

Country	Genotypes								p-Value
	GT1 All Subtypes, n (%)	GT1 Subtype*			GT2, n (%)	GT3, n (%)	Other than GT1–6, n (%)	Mixed GTs, n (%)	
		GT1 Undefined, n (%)	GT1a, n (%)	GT1b, n (%)					
Ukraine n = 1000	630 (63.0%)	88 (14.0%)	19 (3.0%)	523 (83.0%)	45 (4.5%)	317 (31.7%)	2 (0.2%)	6 (0.6%)	<0.001
Latvia n = 150	126 (84.0%)	51 (40.5%)	1 (0.8%)	74 (58.7%)	2 (1.3%)	21 (14.0%)	0	1 (0.7%)	
Lithuania n = 201	140 (69.7%)	13 (9.3%)	23 (16.4%)	104 (74.3%)	10 (5.0%)	45 (22.3%)	0	6 (3%)	
Estonia n = 100	67 (67.0%)	3 (4.5%)	64 (95.5%)	3 (3.0%)	25 (25.0%)	0	0	5 (5.0%)	
Total n = 1451	963 (66.4%)	152 (15.8%)	46 (4.8%)	765 (79.4%)	60 (4.1%)	408 (28.1%)	2 (0.1%)	18 (1.3%)	

Abbreviations: GT, genotype; HCV, hepatitis C virus. * Percentages of subtypes within GT1 are shown.

Despite the predominance of GT1 in all studied countries, some regional differences in GT distribution have been found (Table 2). The highest proportion of GT1 was observed in Latvia—84% ($p < 0.001$ vs. Ukraine; $p = 0.001$ vs. Lithuania and $p = 0.002$ vs. Estonia). At the same time, the proportion of GT3 in Latvia was the lowest—14% ($p < 0.001$ vs. Ukraine, $p = 0.040$ vs. Lithuania and $p = 0.034$ vs. Estonia).

Some variations in GT predominance were identified, depending on disease characteristics. GT1 was detected more frequently in those >50 years of age (74.5% vs. 62.3%, $p < 0.01$), but GT3 was found more often for those aged < 50 years (32.9% vs. 18.0%, $p < 0.01$).

GT distribution differed by fibrosis stages (Table 3). The prevalence of GTs was compared in two groups of patients—those with mild liver disease (F0–F1) and those with more advanced disease (F2–F4). The proportion of GT1 among F2–F4 patients (71.8%; 510/710) was significantly higher than in the F0–F1 group (63.1%; 281/445; $p = 0.002$). The proportion of GT2 among F2–F4 patients was significantly lower than in the F0–F1 group (2.4% (17/710) vs. 6.3% (28/445), respectively; $p = 0.002$). GT3 was found equally often in both groups (24.4% and 29.2%, respectively).

GT1 was determined more often among patients with than without HIV co-infection (47.7% and 68.5%, respectively; $p < 0.001$) (Table 3). The prevalence of GT1 and GT3 differed between intravenous substance users and those who assumed blood transfusion was the mode of infection. GT1 was found in 44.3% of intravenous substance users and in 81.4% of patients suspected of being infected through blood transfusion ($p < 0.001$). Meanwhile, GT3 prevalence in intravenous substance users was much higher than in those probably infected through blood transfusion (50.9% and 14.0%, respectively, $p < 0.001$).

Table 3. HCV genotype distribution according to patient characteristics.

Characteristic	Genotypes					p-Value
	GT1, n (%)	GT2, n (%)	GT3, n (%)	Other Than GT1–6, n (%)	Mixed GTs, n (%)	
Fibrosis stage						0.038
F0	92 (65.2%)	6 (4.3%)	42 (29.8%)	0	1 (0.7%)	
F1	189 (62.2%)	22 (7.2%)	88 (29.0%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	
F2	194 (71.6%)	9 (3.3%)	63 (23.3%)	0	5 (1.8%)	
F3	147 (74.3%)	2 (1.0%)	47 (23.7%)	0	2 (1.0%)	
F4 (cirrhosis)	169 (70.2%)	6 (2.5%)	63 (26.1%)	0	3 (1.2%)	

Table 3. Cont.

Characteristic	Genotypes					p-Value
	GT1, n (%)	GT2, n (%)	GT3, n (%)	Other Than GT1–6, n (%)	Mixed GTs, n (%)	
HIV Co-infection status						
Yes	71 (47.7%)	3 (2.0%)	70 (47.0%)	0	5 (3.3%)	<0.001
No	892 (68.5%)	57 (4.3%)	338 (26.0%)	2 (0.2%)	13 (1.0%)	
Suspected mode of infection						
Intravenous drug use	101 (44.3%)	5 (2.2%)	116 (50.9%)	0	6 (2.6%)	<0.001
Blood transfusion	210 (81.4%)	12 (4.6%)	36 (14.0%)	0	0	
Invasive healthcare mode *	172 (69.4%)	6 (2.4%)	69 (27.8%)	0	1 (0.4%)	
Other	206 (68.0%)	16 (5.3%)	77 (25.4%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	
Unknown	274 (66.2%)	21 (5.1%)	110 (26.6%)	1 (0.2%)	8 (1.9%)	

Abbreviations: GT, genotype; HCV, hepatitis C virus. * Invasive healthcare mode includes dental procedures, organ transplantation, and needle stick injuries.

4. Discussion

A better knowledge of HCV infection epidemiology in a particular country, including the distribution of the various GTs, may substantially contribute to the effective prevention and treatment of CHC by focusing on people at risk of infection. This study was one of the first to describe the current epidemiologic features of HCV infection in the Baltic countries and Ukraine.

Our study demonstrated that the distribution of the suspected modes of infection varied between countries. The traditional routes of HCV transmission have changed over the last decades. The introduction of screening assays in 1990 reduced the risk of transmitting HCV via blood transfusions [16]. In our study, blood transfusion was reported as the suspected road of infection by 17.8% of patients, more often in Lithuania. Iatrogenic transmission of HCV because of surgical interventions or dental treatment also declined globally [17]. According to our data, only in Latvia were dental procedures recorded as the suspected mode of infection for every third patient. Strict adherence to standard safety procedures is required to prevent iatrogenic transmission of HCV [18].

Intravenous substance use is an important risk factor for transmission of HCV [19,20]. The majority of new infections are related to illicit substance use [20]. This is of particularly high concern, as a large number of active drug users are younger than 25 years. More people who inject drugs had HCV than HIV infection [19]. Our study found the highest proportion of former drug users in Estonia and Ukraine. Effective preventive strategies, substance abuse treatment, and access to sterile injection equipment may help to reduce the prevalence of HCV infection among substance users; however, the evidence suggests the suboptimal level of implementation of preventive programs in Eastern European countries [21].

HCV infection contributes to liver cirrhosis and HCC [6,22]. Due to the asymptomatic nature of HCV infection, the majority of patients are not aware of when they have been infected [23]. HCV infection is frequently diagnosed when it becomes chronic and end-stage liver diseases occur. Our data revealed that every third patient in Lithuania and every fifth in Ukraine and Latvia were diagnosed with liver cirrhosis. HCC was found in 12 (0.8%) patients, more in the Baltic countries than in Ukraine. However, even 14.3% of patients were not screened for cancers.

Our study found that the distribution of HCV genotypes in Estonia, Latvia, Lithuania, and Ukraine is similar to in Western countries [8]. Several studies analyzed the role of HCV genotypes in the prediction of liver disease progression and found that HCV genotype 1b increased the risk of hepatocellular carcinoma [24,25]. Our data demonstrated the high prevalence of GT1 HCV (66.4%) in the Baltic countries and Ukraine. Subtype 1b dominated among all GT1 infections. The distribution of HCV genotypes in our study was consistent with previously reported data from Estonia, Latvia, Lithuania, and Ukraine [26]. The

proportion of GT1 was higher in patients from Latvia and older patients in all countries. Previous studies also found that genotype distribution is related to age [27,28]. GT1 was more frequently observed in older age groups. Our data revealed a higher prevalence of GT1 in patients with more advanced liver fibrosis stages. These findings appear to be consistent with previous observations that showed an association between the HCV GT and the risk of end-stage liver diseases [24,29]. On the contrary, some other studies demonstrated that GT3 is associated with a higher rate of hepatic steatosis and more rapid progression of liver fibrosis compared to infection with other HCV GTs [30,31]. An increased risk of HCC among GT3-infected individuals than among those with other GTs was reported in the USA and Korea [32,33]. We were not able to analyze the association between HCC and GTs because of the very low number of patients with HCC.

The outcome of a patient depends on an appropriate treatment regimen, which is determined by various factors, including GT. The introduction of DAA has increased the efficacy of HCV infection treatment; however, the GT3 infection showed a lower response compared to other GTs, particularly in treatment-experienced patients and those with liver cirrhosis [34]. The European Association for the Study of the Liver recommends assessment of liver disease severity and HCV genotype determination before therapy. Pan-genotypic HCV drug regimens can be used to treat individuals without identifying their HCV genotype and subtype; however, identifying certain genotypes may be required where drug pricing dictates genotype-specific treatment and, also, to optimize treatment regimens [35].

The availability of DAA and treatment with their combinations can cure the majority of HCV-infected patients; however, a high proportion of them remain still undiagnosed and are at risk of developing cirrhosis and HCC [1,2]. In addition, some limitations in access to treatment still exist in the countries, particularly in those with lower income [36]. The war has created many challenges for Ukraine's healthcare system, including infection control. Due to the difficult conditions, especially in a war zone, the possibility of contracting HCV and other blood-borne infections increases. Therefore, the prevalence of those diseases may increase in the future. As a result of the war, the reduction in healthcare resources in Ukraine has created an urgent need to develop a system for the prioritization of patients for DAA treatment. A greater risk of HCV transmission and lack of healthcare resources may have a negative effect on the elimination efforts of HCV infection.

Our study provided new data on the HCV epidemiological situation in the Baltic countries and Ukraine; however, several limitations of the study also should be mentioned. The study design was cross-sectional; therefore, causal links cannot be established. The sample sizes were relatively small, especially in the Baltic countries. A larger sample was studied in Ukraine because of a particular lack of data on the epidemiological situation of HCV in the country. Finally, quite a large proportion of the medical records lacked information on some of the variables analyzed.

5. Conclusions

This study contributes to the knowledge of epidemiologic characteristics of HCV infection in the Baltic states and Ukraine. The data regarding the patterns of HCV GT and fibrosis stage distribution will be helpful for the development of national strategies to control HCV infection in the era of DAA therapy. The national programs for HCV elimination, which include unlimited access to effective treatment regimes, nationwide screening programs to diagnose hidden cases of HCV infection in the population, and appropriate preventive measures to reduce the incidence of HCV infection, are urgently needed to achieve the WHO target for HCV elimination by 2030.

Author Contributions: Conceptualization, B.B., L.J., L.K., O.G. and R.S.; methodology, B.B. and O.G.; formal analysis, B.B.; investigation, A.J., A.B., A.A., B.R., I.T., J.Š., E.Č., J.V., L.M., L.J., L.K., O.G. and R.S.; data curation, B.B.; writing—original draft preparation, R.F.; writing—review and editing, A.J., A.B., A.A., B.R., I.T., J.Š., E.Č., J.V., L.M., L.J., L.K., O.G., R.S. and R.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was sponsored by AbbVie.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approval to conduct the study was issued by the Ethics Committee of Latvia, protocol N 19-A/15 on 6 August 2015, the Lithuanian Bioethics Committee, protocol NL-15-07/1, and the Tallinn Medical Researches Ethics Committee, protocol N 1139, on 17 September 2015. In Ukraine, the legislation does not require ethical approval for noninterventional studies.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available because of ethical issues.

Acknowledgments: Development of e-CRE, study database management, and data analysis including statistics and study report preparation were provided by Pharmaxi LLC, Kyiv, Ukraine. Medical writing support was provided by Proper Medical Writing, Warsaw, Poland. The authors wish to thank all investigators and patients involved.

Conflicts of Interest: AbbVie sponsored the study, contributed to its design, collection, analysis, and interpretation of the data, and participated in the writing, review, and approval of the manuscript. All authors had access to relevant data. Ligita Jancoriene: consultant, speaker for AbbVie, Merck, Sharp & Dohme, and Pfizer, KRKA, Mylan Healthcare, and Tamro; has received travel grants from AbbVie, MSD, Pfizer, and Swixx Biopharma. Baiba Rozentale: no conflicts of interest. Ieva Tolmane: consultant, advisor, speaker for or received research/grant support from AbbVie, Merck, Janssen, Roche, and Gilead. Agita Jeruma: consultant, advisor, speaker for or received research/grant support from AbbVie and MSD. Riina Salupere: consultant, advisor, speaker for or received research/grant support from AbbVie, Gilead, MSD, Janssen, and Intercept Pharma. Arida Buivydiene: speaker for and received research support from AbbVie. Jonas Valantinas: consultant, advisor, speaker for or received research/grant support from AbbVie, Mylan, and Menarini. Limas Kupčinskis: consultant, advisor, and speaker for or received research/grant support from AbbVie and Johnson & Johnson. Jolanta Sumskiene: advisor, researcher, and consultant for AbbVie, Merck, and Roche. Eglė Čiupkevičienė: no conflicts of interest. Arvydas Ambrozaitis: consultant and lecturer for Janssen, Merck, and AbbVie and research support from Gilead Sciences. Olga Golubovska: speaker for or research/grant support from AbbVie, MSD, and Gilead. Larysa Moroz: advisor for or research support from AbbVie, Gilead, MSD, Roche, and Bristol-Myers Squibb. Robert Flisiak: consultant, advisor, speaker for or received research/grant support from AbbVie, Gilead, Merck, and Roche. Borys Bondar: employee of AbbVie and may hold company stock/options.

References

1. World Health Organization. Hepatitis C. Fact Sheet. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (accessed on 24 February 2023).
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic Review on Hepatitis B and C Prevalence in the EU/EEA. Available online: <http://ecdc.europa.eu/publications-data/systematicreview-hepatitis-b-and-c-prevalence-eueea> (accessed on 15 June 2023).
3. Hope, V.D.; Eramova, I.; Capurro, D.; Donoghoe, M.C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: A review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol. Infect.* **2014**, *142*, 270–286. [CrossRef] [PubMed]
4. Lee, M.H.; Yang, H.I.; Yuan, Y.; L’Italiani, G.; Chen, C.J. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 9270–9280. [CrossRef] [PubMed]
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C: Annual Epidemiological Report for 2017. Available online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-hepatitis-C.pdf (accessed on 24 February 2023).
6. Perz, J.F.; Armstrong, G.L.; Farrington, L.A.; Hutin, Y.J.; Bell, B.P. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* **2006**, *45*, 529–538. [CrossRef] [PubMed]
7. El-Serag, H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **2012**, *142*, 1264–1273. [CrossRef]
8. Simmonds, P.; Bukh, J.; Combet, C.; Deléage, G.; Enomoto, N.; Feinstone, S.; Halfon, P.; Inchauspé, G.; Kuiken, C.; Maertens, G.; et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* **2005**, *42*, 962–973. [CrossRef]
9. Lawitz, E.; Gane, E.; Feld, J.J.; Buti, M.; Foster, G.R.; Rabinovitz, M.; Burnevich, E.; Katchman, H.; Tomasiewicz, K.; Lahser, F.; et al. Efficacy and safety of a two-drug direct-acting antiviral agent regimen ruzasvir 180 mg and uprifosbuvir 450 mg for 12 weeks in adults with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6. *J. Viral Hepat.* **2019**, *26*, 1127–1138. [CrossRef]

10. Mansberg, K.; Kull, K.; Salupere, R.; Prükk, T.; Margus, B.; Kariis, T.; Rimmel, T.; Suurmaa, K.; Ott, K.; Jaago, K.; et al. A Population-Based Surveillance Study on the Epidemiology of Hepatitis C in Estonia. *Medicina* **2018**, *54*, 9. [[CrossRef](#)]
11. 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. [[CrossRef](#)]
12. Ciupkeviciene, E.; Petkeviciene, J.; Sumskiene, J.; Dragunas, G.; Dabravalskis, S.; Kreivenaite, K.; Telksnys, T.; Urbonas, G.; Kupcinskas, L. Hepatitis C Virus Epidemiology in Lithuania: Situation before Introduction of the National Screening Programme. *Viruses* **2022**, *14*, 1192. [[CrossRef](#)]
13. Devi, S. Ukrainian health authorities adopt hepatitis C project. *Lancet* **2020**, *396*, 228. [[CrossRef](#)]
14. World Health Organization. *Combating Hepatitis B and C to Reach Elimination by 2030: Advocacy Brief*; WHO: Geneva, Switzerland, 2017. Available online: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-Brief> (accessed on 24 February 2023).
15. World Health Organization. *Updated Recommendations on Treatment of Adolescents and Children with Chronic HCV Infection: Policy Brief*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022.
16. Donahue, J.G.; Muñoz, A.; Ness, P.M.; Brown, D.E., Jr.; Yawn, D.H.; McAllister, H.A., Jr.; Reitz, B.A.; Nelson, K.E. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* **1992**, *327*, 369–373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Karmochkine, M.; Carrat, F.; Dos Santos, O.; Cacoub, P.; Raguin, G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J. Viral Hepat.* **2006**, *13*, 775–782. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Painsil, E.; Binka, M.; Patel, A.; Lindenbach, B.D.; Heimer, R. Hepatitis C virus maintains infectivity for weeks after drying on inanimate surfaces at room temperature: Implications for risks of transmission. *J. Infect. Dis.* **2014**, *209*, 1205–1211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Nelson, P.K.; Mathers, B.M.; Cowie, B.; Hagan, H.; Des Jarlais, D.; Horyniak, D.; Degenhardt, L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: Results of systematic reviews. *Lancet* **2011**, *378*, 571–583. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Degenhardt, L.; Peacock, A.; Colledge, S.; Leung, J.; Grebely, J.; Vickerman, P.; Stone, J.; Cunningham, E.B.; Trickey, A.; Dumchev, K.; et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: A multistage systematic review. *Lancet Glob. Health* **2017**, *5*, e1192–e1207. [[CrossRef](#)]
21. Aceijas, C.; Hickman, M.; Donoghoe, M.C.; Burrows, D.; Stuijkyte, R. Access and coverage of needle and syringe programmes (NSP) in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Addiction* **2007**, *102*, 1244–1250. [[CrossRef](#)]
22. Lee, M.H.; Yang, H.I.; Lu, S.N.; Jen, C.L.; Yeh, S.H.; Liu, C.J.; Chen, P.J.; You, S.L.; Wang, L.Y.; Chen, W.J.; et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: Long-term predictors from a community-based cohort study. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 4587–4593. [[CrossRef](#)]
23. Denniston, M.M.; Klevens, M.R.; McQuillan, G.; Jiles, R. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National health and nutrition examination survey 2001–2008. *Hepatology* **2012**, *55*, 1652–1661. [[CrossRef](#)]
24. Bruno, S.; Crosignani, A.; Maisonneuve, P.; Rossi, S.; Silini, E.; Mondelli, M.U. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* **2007**, *46*, 1350–1356. [[CrossRef](#)]
25. Lee, M.H.; Yang, H.I.; Lu, S.N.; Jen, C.L.; You, S.L.; Wang, L.Y.; L'Italien, G.; Chen, C.J.; Yuan, Y. Hepatitis C virus genotype 1b increases cumulative lifetime risk of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer* **2014**, *135*, 1119–1126. [[CrossRef](#)]
26. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *2*, 161–176. [[CrossRef](#)]
27. Aguilera, A.; Navarro, D.; Rodríguez-Frias, F.; Viciana, I.; Martínez-Sapiña, A.M.; Rodríguez, M.J.; Martró, E.; Lozano, M.C.; Coletta, E.; Cardenoso, L.; et al. Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Spain during the 2000–2015 period (the GEHEP 005 study). *J. Viral Hepat.* **2017**, *24*, 725–732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Semenova, T.; Nemoz, B.; Thibault, V.; Lagathu, G.; Duverlie, G.; Brochet, E.; Trimoulet, P.; Payan, C.; Vallet, S.; Henquell, C.; et al. Hepatitis C subtype distribution in chronically infected patients with mild liver fibrosis in France: The GEMHEP study. *Epidemiol Infect* **2019**, *147*, e234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Raimondi, S.; Bruno, S.; Mondelli, M.U.; Maisonneuve, P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J. Hepatol.* **2009**, *50*, 1142–1154. [[CrossRef](#)]
30. Lonardo, A.; Adinolfi, L.E.; Loria, P.; Carulli, N.; Ruggiero, G.; Day, C.P. Steatosis and hepatitis C virus: Mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* **2004**, *126*, 586–597. [[CrossRef](#)]
31. Probst, A.; Dang, T.; Bochud, M.; Egger, M.; Negro, F.; Bochud, P.Y. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression—A systematic review and meta-analysis. *J. Viral Hepat.* **2011**, *18*, 745–759. [[CrossRef](#)]
32. Kanwal, F.; Kramer, J.R.; Ilyas, J.; Duan, Z.; El-Serag, H.B. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* **2014**, *60*, 98–105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Lee, S.S.; Kim, C.Y.; Kim, B.R.; Cha, R.R.; Kim, W.S.; Kim, J.J.; Lee, J.M.; Kim, H.J.; Ha, C.Y.; Kim, H.J.; et al. Hepatitis C virus genotype 3 was associated with the development of hepatocellular carcinoma in Korea. *J. Viral Hepat.* **2019**, *26*, 459–465. [[CrossRef](#)]
34. Zarebska-Michaluk, D. Genotype 3-hepatitis C virus' last line of defense. *World J. Gastroenterol.* **2021**, *27*, 1006–1021. [[CrossRef](#)]

35. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* **2020**, *73*, 1170–1218. [[CrossRef](#)]
36. Flisiak, R.; Frankova, S.; Grgurevic, I.; Hunyady, B.; Jarcuska, P.; Kupčinskas, L.; Makara, M.; Simonova, M.; Sperl, J.; Tolmane, I.; et al. How close are we to hepatitis C virus elimination in Central Europe? *Clin. Exp. Hepatol.* **2020**, *6*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

RESEARCH

Open Access



Hepatitis C screening in Lithuania: first-year results and scenarios for achieving WHO elimination targets

Janina Petkevičienė^{1,2*}, Alexis Voeller³, Eglė Čiupkevičienė¹, Devin Razavi-Shearer³, Valentina Liakina^{4,5}, Ligita Jančorienė⁶, Edita Kazėnaitė^{4,7}, Viačeslavas Zaksas⁸, Gediminas Urbonas⁹ and Limas Kupčinskas¹⁰

Abstract

Background The World Health Organization (WHO) has outlined a set of targets to achieve eliminating hepatitis C by 2030. In May 2022, Lithuanian health authorities initiated a hepatitis C virus (HCV) screening program to start working towards elimination. In the program, bonus was given to general practitioners (GPs) to promote and conduct anti-HCV tests for two situations: (1) one time testing for individuals born in 1945–1994 and (2) annual HCV testing for persons who inject drugs or are living with human immunodeficiency virus (HIV) regardless of age. This study aimed to model the current viral hepatitis C epidemiological status in Lithuania and to outline the requirements for WHO elimination targets using the first-year HCV screening results.

Methods Individuals were invited to participate in the anti-HCV screening by GPs during routine visits. Patients who tested positive were then referred to a gastroenterologist or infectious disease doctor for further confirmatory testing. If a patient received a positive RNA test and a fibrosis staging result of $\geq F2$, the doctor prescribed direct-acting antivirals. Information on the patients screened, diagnosed, and treated was obtained from the National Health Insurance Fund. The Markov disease progression model, developed by the CDA Foundation, was used to evaluate the screening program results and HCV elimination progress in Lithuania.

Results Between May 2022 and April 2023, 790,070 individuals underwent anti-HCV testing, with 11,943 individuals (1.5%) receiving positive results. Anti-HCV seroprevalence was found to be higher among males than females, 1.9% and 1.2%, respectively. Within the risk population tested, 2087 (31.1%) seropositive individuals were identified. When comparing the screening program results to WHO elimination targets through modelling, 2180 patients still need to be treated annually until 2030, along with expanding fibrosis restrictions. If an elimination approach was implemented, 1000 new infections would be prevented, while saving 150 lives and averting 90 decompensated cirrhosis cases and 110 hepatocellular carcinoma cases.

Conclusions During the first year of the Lithuanian screening program, GPs were able to screen 44% of the target population. However, the country will not meet elimination targets as it currently stands without increasing treatment levels and lifting fibrosis restrictions.

*Correspondence:
Janina Petkevičienė
janina.petkeviciene@lsmu.lt

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Keywords Hepatitis C, Screening, Elimination, World Health Organisation targets, Mathematical modelling, Lithuania

Background

Viral hepatitis C (HCV) infections are a significant global public health challenge, affecting approximately 1% of the world's population [1]. Currently, there is no vaccine to prevent the transmission of HCV. An estimated 5 million Europeans are chronically infected, with prevalence rates of HCV infection varying significantly among different European Union countries [2]. Furthermore, chronic hepatitis C is one of the leading contributors to liver disease-related death due to serious complications, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [3, 4].

In 2016, the World Health Organization (WHO) set an ambitious goal to eliminate hepatitis C as a public health threat by 2030, targeting an 80% reduction in new chronic infections, a 65% reduction in mortality associated with HCV infection, an increase to 90% of diagnosed and 80% of patients treated in comparison to 2015 data [5]. With the introduction of direct-acting antivirals (DAAs), a comprehensive treatment regimen, the WHO elimination targets are achievable. These medications demonstrate high sustained virologic response rates (SVR about 98%), have fewer side effects, and offer simplified regimens compared to interferon-based therapies [6, 7]. With DAAs, patients can initiate treatment at earlier disease stages, which allows for the potential to improve clinical outcomes and minimize viral transmission. When HCV patients initiate treatment earlier in the course of the disease, some studies have demonstrated its cost-effectiveness compared to delaying treatment initiation until the disease reaches more advanced stages [8, 9]. However, globally, a significant number of infected individuals remain undiagnosed, placing them at high risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma. It has been estimated that only 36% of Europeans with viraemic HCV infection had received a diagnosis [10]. Underdiagnosis of HCV patients highlights the crucial role screening programs play in identifying asymptomatic infected individuals before advanced complications may arise.

When implementing a screening program, countries have the option to adopt various strategies, such as universal screening of the entire population or targeted screening for specific populations considered to be at risk for contracting HCV. There is a continuing debate as to which of these strategies is more cost-effective [11–14]. Most European countries have implemented targeted screenings, in hopes to move towards achieving HCV elimination by 2030 [2]. Meanwhile, Iceland and Georgia have adopted a mass screening approach to diagnose and treat HCV infected individuals within their countries [15, 16].

Reliable epidemiological data are essential to support the development of a national screening strategy. At the conception of the national screening program, Lithuania did not have sufficient representative data for the prevalence of HCV infection to fully understand the epidemiological situation within the country. The first attempt to assess the prevalence of anti-HCV in the Lithuanian population was made in 2011 when a study outlined a prevalence of 2.78% in 1528 adults from 5 cities of the country [17]. To expand upon this effort, in 2020–2022, a pilot study was carried out in a primary healthcare centre in Klaipėda, aiming to assess the seroprevalence of HCV antibodies (anti-HCV) and to evaluate the possibility of a HCV screening program in a primary healthcare setting in Lithuania [18]. After screening 4867 individuals, an anti-HCV seroprevalence of 1.7% was observed. The majority (97.5%) of identified anti-HCV-positive cases occurred among adults born between 1945 and 1994. Individuals who underwent blood transfusions or donated blood before 1993, those with tattoos, illicit injection drug users, and former prisoners showed higher anti-HCV seroprevalence. This study helped demonstrate how individuals would participate in a screening program conducted by GPs in similar settings across the country [18]. This framework further became the basis for creating a national screening program.

National HCV screening started on May 5, 2022, when the order of the Minister of Health was issued. A special bonus was given to GPs to promote and conduct anti-HCV serological tests for two specific groups: (1) once in the lifetime testing for individuals born between 1945 and 1994 and (2) annual HCV testing for the risk group, which includes persons who inject drugs (PWID) or individuals living with human immunodeficiency virus (HIV), regardless of age. Such an initiative was one of the first in Central and Eastern Europe.

All primary healthcare centres throughout the country participated in the screening. Individuals were invited to be screened during their routine visits with their GPs. The screening involved a serum blood test to detect the presence of HCV antibodies. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect HCV antibodies from a blood serum test. For providers to collect their bonus (14.30 Euros in 2022 and 15.44 Euros in 2023 for every tested person), information on the number of tests performed was included in an approved statistical form, which was submitted to the National Health Insurance Fund.

Individuals who received positive test results were subsequently referred to either a gastroenterologist or an infectious disease doctor, where the patients received

confirmatory HCV ribonucleic acid (RNA) testing. If a positive RNA result was received, patients underwent liver fibrosis staging using transient elastography (FibroScan). For treatment, according to the existing guidelines, the doctor can prescribe DAA treatment if the determined liver fibrosis stage is F2 or higher. In this program, diagnostic and treatment services were provided free of charge.

With the data collected from the screening program, this study aimed to model the current viral hepatitis C epidemiological status in Lithuania and to outline the required interventions needed to reach WHO elimination targets.

Methods

HCV screening data

Data aggregated by sex and ten-year age groups regarding screened and seropositive individuals in the birth cohort and risk group (PWID or individuals living with HIV), were received from the National Health Insurance Fund. Anti-HCV seroprevalence was assessed as the number of individuals with positive test results divided by the number of all screened individuals. The proportion of anti-HCV seropositive individuals in different sex and age groups was compared using a χ^2 test, Z-test with Bonferroni correction for multiple comparisons and a Fisher Exact test. Data analysis was performed using the statistical package IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp.: Armonk, NY, USA, released 2020).

Disease burden model

A previously published Markov disease progression model in Microsoft Excel® (Microsoft Corporation) was utilized to evaluate the number of HCV infections within the country with the application of Lithuania-specific epidemiological inputs [19]. The model followed HCV disease progression from acute infection to chronic

infection through end-stage liver disease, liver-related mortality, background mortality, or eventual cure. For each disease stage, the model estimated the number of annual new (incident) cases by taking the product of the prevalent population partitioned by sex and one-year age group by annual progression rates from the earlier disease state. The model also considered all-cause mortality based on Lithuania-specific demographic data. The population data, mortality rates, and birth rates for Lithuania were obtained from the United Nations World Population Prospects 2022 database, with the data being separated by sex and five-year age groups from 1950 to 2030 [20]. A probabilistic sensitivity analysis (PSA) was used to generate 95% uncertainty intervals (UIs) on modelled outputs with Crystal Ball (version 11.1.2.3.500), an Excel add-in by Oracle, with 1000 Monte Carlo simulations to account for the assumed uncertain value within this study: inputted prevalence. It was assumed that the prevalence had a beta-PERT distribution.

Epidemiological inputs

The country-specific inputs included viraemic prevalence by age and sex, treatment, and diagnosis data (Table 1). These data were originally collected through the Polaris Observatory through annual surveys. With the initiation of the HCV screening program, input data was updated with the screening results. The screening program data provided the number of anti-HCV cases since the beginning of the program, along with the viraemic rate. These data were further adjusted to represent the Lithuanian population and further modelled to estimate the number of HCV RNA-positive cases within the country starting in 1950 through 2030.

From the HCV screening program, an anti-HCV prevalence estimate of 1.51% was obtained and applied to the entire population in the country to calculate the population-weighted prevalence. Viraemic prevalence by age and sex was also calculated by adjusting the screening program’s anti-HCV data for the total population. The annual number of treated patients was taken from the database of the National Health Insurance Fund [21]. Liver transplant data were obtained from the database of the Lithuanian National Transplant Bureau [22].

Scenarios

Three different scenarios were created within the model to estimate the HCV disease burden in Lithuania before and after the implementation of the HCV screening program. Within these scenarios, the burden of hepatitis within the country was examined through end-stage liver disease outcomes: HCV-related deaths, cases of hepatocellular carcinoma and cases of decompensated cirrhosis. The scenarios used within the analysis are described below.

Table 1 HCV disease burden model input parameters

Parameter	Input	Year of estimate	Source
Anti-HCV prevalence	1.51%	2022–2023	First-year screening data
Anti-HCV prevalence low	1.20%	2022–2023	First-year screening data
Anti-HCV prevalence high	1.90%	2022–2023	First-year screening data
Newly viraemic diagnosed	11,769	2022–2023	Calculated from screening data
Number treated	5269	2022–2023	National Health Insurance Fund [21]
Viraemic rate	58.2%	2022–2023	Calculated from the data of pilot study in Klaipėda [18]
Liver transplants	32	2022	Lithuanian National Transplant Bureau [22]

1. Standard of Care prior to 2022

This scenario looked at the status quo within Lithuania before the implementation of any HCV elimination programs. Treatment and diagnosis levels from this timeline are outlined in Table 2. This scenario assumed that fibrosis restrictions were in place only allowing patients F2 and higher access to treatment, along with restricting treatment to patients aged 15–74.

2. National Screening Program

This scenario takes considered the implementation of the HCV screening program starting on May 5, 2022. The data from this program suggests an anti-HCV prevalence of 1.51% among tested individuals. Treatment and diagnosis levels starting in 2022 are outlined in Table 2. This scenario assumed that fibrosis restrictions were in place by only allowing patients F2 and higher access to treatment, along with restricting treatment to patients aged 15–74.

3. WHO Elimination

This scenario achieved HCV elimination targets set by the WHO in Lithuania by 2030. Elimination required increasing interventions within the country to achieve an 80% reduction in new infections, a 65% reduction in

liver-related deaths from 2015 by 2030, 90% diagnosis coverage, and 80% of those diagnosed treated. All fibrosis restrictions were lifted within this scenario, and ages up to 84 were eligible for treatment.

Results

Screening program

At the beginning of 2022, approximately 1.8 million individuals born between 1945 and 1994 resided in Lithuania. Between May 5, 2022 and April 30, 2023, a total of 790,070 individuals underwent HCV antibody testing (Table 3), with 41.8% being males and 58.2% females. This resulted in the screening of 44% of the target population during the first year of the program. Most of the subjects examined (783,375) belonged to the birth cohort of 1945–1994. Additionally, 6695 individuals were screened who were considered to be part of the risk group.

Positive anti-HCV test results were found in 11,943 (1.5%) individuals (Table 4). Anti-HCV seroprevalence was higher among males than females, 1.9% and 1.2%, respectively. The difference was noticeable across all age groups except for the eldest individuals born between 1945 and 1954. Among males born between 1965 and 1984, the highest anti-HCV seroprevalence was identified. The lowest seroprevalence of anti-HCV was among women born between 1985 and 1994.

Within the risk group, 2087 seropositive PWID and individuals living with HIV were identified,

Table 2 Disease input parameters for the scenarios

Scenarios	2020	2022	2023	2024	2025	2030
Treated						
Standard of Care prior to 2022	930	960	960	960	960	960
Screening Program	930	1570	3700	960	960	960
WHO Elimination	930	1570	3700	2180	2180	2180
Viraemic newly diagnosed						
Standard of Care prior to 2022	1520	1920	1920	1920	1920	1920
Screening Program	930	4360	7410	960	960	960
WHO Elimination	930	4360	7410	500	500	500
Liver fibrosis stage for treatment eligibility						
Standard of Care prior to 2022	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2
Screening Program	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2	≥F2
WHO Elimination	≥F2	≥F2	≥F2	≥F0	≥F0	≥F0
Anti-HCV tests						
Screening Program		460,250	851,380			
WHO Elimination		460,250	851,380	488,370	740	270
Incident cases of chronic HCV*						
Screening Program	610	580	570	560	550	500
WHO Elimination	610	580	570	520	450	160
Age limits for treatment eligibility*						
Screening Program	15–74	15–74	15–74	15–74	15–74	15–74
WHO Elimination	15–74	15–74	15–74	15–84	15–84	15–84
Sustained virological response	99%	99%	99%	99%	99%	99%

*Modelled outputs

Table 3 Number of screened individuals in 1945–1994 birth cohort and risk group by age and sex

Sex	Year of birth							Total
	1935–1944	1945–1954	1955–1964	1965–1974	1975–1984	1985–1994	> 1994	
1945–1994 birth cohort								
Males	-	49,286	85,774	82,995	66,095	42,969	-	327,119
Females	-	87,167	125,967	109,345	69,689	64,088	-	456,256
Total	-	136,453	211,741	192,340	135,784	107,057	-	783,375
Risk group								
Males	28	447	732	853	748	488	51	3347
Females	59	728	924	767	420	395	55	3348
Total	87	1175	1656	1620	1168	883	106	6695
1945–1994 birth cohort and risk group								
Males	28	49,733	86,506	83,848	66,843	43,457	51	330,466
Females	59	87,895	126,891	110,112	70,109	64,483	55	459,604
Total	87	137,628	213,397	193,960	136,952	107,940	106	790,070

demonstrating an almost 30-fold higher anti-HCV seroprevalence compared to the 1945–1994 birth cohort, 31.1% and 1.3%, respectively (Table 4). Across all age groups, no significant differences between males and females were observed, except among the youngest individuals born after 1994. In this age group, the prevalence among males was 21.6%, while among females, it was 5.5%.

The screening coverage correlated with the respective sizes of the counties (Table 5). The seroprevalence of anti-HCV ranged from 1.2 to 1.9% across ten counties, with the highest prevalence observed in Klaipėda county.

During the first year of HCV screening, 2581 patients received treatment with DAAs. The annual number of treated patients was more than 2-fold higher than observed in preceding years as a result of a larger diagnosis rate (Table 2).

Disease burden modelling scenarios

With the model taking into consideration the various inputs observed within the screening program, an analysis comparing different scenarios was able to be carried out.

The Standard of Care prior to 2022 scenario estimated that there would be 21,400 infections, with only an estimated 43% (9300) being diagnosed through 2030. Of the total number of infections, only an estimated 7% (960) would be treated. In 2021, an estimated 90 liver-related deaths would have occurred, along with an estimated 70 hepatocellular carcinoma cases.

The implementation of the National Screening Program increased the number of screens to 460,250 in 2022 and 851,380 in 2023 (Table 2). With the increase in screening, Lithuania diagnosed 4360 patients in 2022 and 7410 patients in 2023, along with treating 1570 patients in 2022 and 3700 patients in 2023 (Table 2). With these assumptions, is the model

estimated that 20,400 (95% UI: 17,580–23,820) viraemic infections remained in the country at the beginning of 2022, decreasing to 18,900 (95% UI: 16,070–22,250) at the beginning of 2023. The HCV screening program also accounts for 61% (12,500) diagnosed through 2022, increasing to 96% (18,100) diagnosed through 2023. A similar pattern was estimated with treatment levels. Through 2022, an estimated 8% (1600) of the infected population was treated, increasing to 13% (2400) through 2023. With the screening program unchanging after 2023, by 2030, an estimated 12,600 viraemic infections will remain, with 98% (12,300) of the patients being diagnosed and 4% (460) of the total infections being treated. Compared to the Standard of Care prior to 2022 scenario, cumulative outcomes from 2015 to 2030 would result in 1 new infection averted, 100 lives saved from liver-related deaths, 80 new decompensated cirrhosis cases averted, and 100 new hepatocellular carcinoma cases averted due to the introduction of an intervention program (Fig. 1).

WHO elimination targets were reached in Lithuania with an excess of 491,760 screens by 2030, with 488,370 (95% UI: 257,820–554,740) happening in 2024 (Table 2). There would also need to be 2180 patients treated annually starting in 2024 through 2030, with 500 patients diagnosed within the same time frame (Table 2). To reach elimination targets, the treatment eligibility in terms of fibrosis stage would have to be expanded to include F0 and F1 patients (Table 2). If all these things are implemented, an estimated 4380 (95% UI: 2010–7190) infections will remain at the beginning of 2030. Compared to the Standard of Care prior to 2022 scenario, cumulative outcomes from 2015 to 2030 resulted in 1000 new infections averted, 150 lives saved from liver-related deaths, 90 new decompensated cirrhosis cases averted, and 110 new hepatocellular carcinoma cases averted (Fig. 1).

Table 4 Anti-HCV seroprevalence in 1945–1994 birth cohort and risk group by age and sex

Sex	Year of birth						Total
	1935–1944	1945–1954	1955–1964	1965–1974	1975–1984	1985–1994	
1945–1994 birth cohort							
Males N (%)	-	588 (1.2)	1334 (1.6*)	1590 (1.9**)	1220 (1.8**)	491 (1.1*)	5223 (1.6*)
Females N (%)	-	946 (1.1)	1419 (1.1)	1219 (1.1)	675 (1.0)	374 (0.6†)	4633 (1.0)
Total N (%)	-	1534 (1.1)	2753 (1.3)	2809 (1.5†)	1895 (1.4)	865 (0.8)	9856 (1.3)
Risk group							
Males N (%)	2 (7.1)	117 (26.2)	256 (55.0)	300 (35.2)	250 (33.4)	147 (30.1)	11 (21.6**)
Females N (%)	4 (6.8)	159 (21.8)	288 (31.2)	248 (32.3)	149 (35.5)	153 (38.7)	3 (5.5)
Total N (%)	6 (6.9)	276 (23.5)	544 (32.9)	548 (33.8)	399 (34.2)	300 (34.0)	14 (13.2)
1945–1994 birth cohort and risk group							
Males N (%)	2 (7.1)	705 (1.4)	1590 (1.8*)	1890 (2.3**)	1470 (2.2**)	638 (1.5*)	11 (21.6*)
Females N (%)	4 (6.8)	1105 (1.3)	1707 (1.3)	1467 (1.3)	824 (1.2)	527 (0.8)	3 (5.5)
Total N (%)	6 (6.9)	1810 (1.3)	3297 (1.5)	3357 (1.7†)	2294 (1.7†)	1165 (1.1)	14 (13.2)

P*<0.001 compared with females; *P*=0.02 compared with females; †*P*<0.001 compared with other age groups

Table 5 Number of screened individuals and anti-HCV seroprevalence in counties of Lithuania

County	Number of screened individuals	Number of anti-HCV seropositive individuals	Seroprevalence of anti-HCV (%)
Alytus	25,708	370	1.4
Kaunas	182,645	2745	1.5
Klaipėda	94,638	1792	1.9*
Marijampolė	37,344	538	1.4
Panevėžys	59,904	732	1.2
Šiauliai	88,723	1277	1.4
Tauragė	30,083	515	1.7
Telšiai	37,422	460	1.2
Utena	27,536	444	1.6
Vilnius	205,145	3027	1.5

**p*<0.001 compared to other counties

Discussion

Effective HCV screening programs, enhanced treatment coverage with DAAs, and prevention strategies are crucial for achieving WHO HCV elimination targets by 2030 and addressing the challenges posed by HCV in Lithuania. This study analysed the results of the HCV screening program and further used them as inputs for estimating the disease burden in Lithuania and developing potential scenarios to achieve WHO elimination targets.

Our study revealed an active participation in HCV screening. The identified anti-HCV seroprevalence of 1.5% was similar to the prevalence in the neighbouring Baltic countries, with Estonia reporting 1.5–2.0% [23] and Latvia reporting 2.4% [24]. Additionally, comparable numbers of seropositive individuals were found in other Central European countries [25]. The seroprevalence of anti-HCV was consistent across all Lithuanian counties, ranging from 1.2 to 1.9%, with the highest prevalence observed in Klaipėda county. These findings align with our prior pilot study conducted in a single primary healthcare centre in Klaipėda city [18].

We observed a significantly higher seroprevalence of anti-HCV (31.1%) among PWID and individuals living with HIV, which is in line with the findings of other studies [26, 27]. Furthermore, an examination of data from a national surveillance system confirmed that injection drug use is the most frequently documented transmission route for acute HCV cases in Lithuania [28]. Historically, the HCV transmission routes have undergone notable changes in many countries [26, 27, 29]. Before screening assays became available, most HCV infections were iatrogenic, resulting from transfusions with infected blood or unsafe invasive medical and surgical procedures. A significant proportion of the older HCV-infected population in Lithuania likely acquired the infection through blood transfusions and

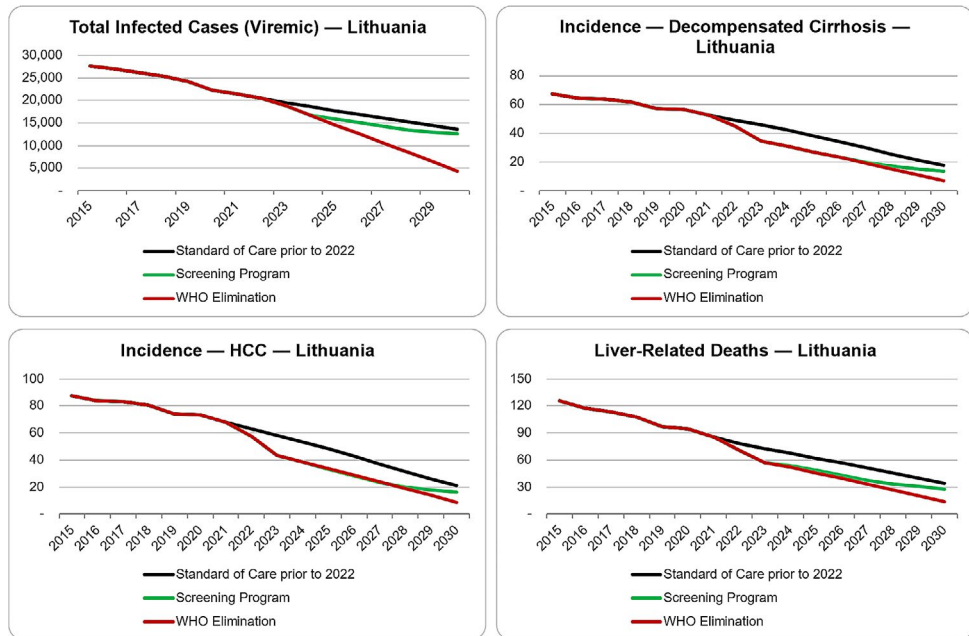


Fig. 1 Differences between scenario outcomes. Hepatitis disease burden outcomes by scenario in Lithuania, modelled from 2015–2030: **(a)** Total number of viraemic HCV infections; **(b)** Total number of incident cases of decompensated cirrhosis; **(c)** Total number of incident cases of hepatocellular carcinoma; **(d)** Total number of incident cases of HCV liver-related deaths

blood donation before 1993 [18]. The majority of new HCV infections occur among PWID, and elimination strategies require particular focus on this population. Consequently, the decision to include annual testing for injection drug users in the Lithuanian screening program appears to be a reasonable strategy. In Lithuania, large outpatient clinics have mental health centres that provide health care services to PWID. They also refer PWID for anti-HCV testing, thereby increasing the likelihood of identifying those who are infected. PWID are a key risk group for HCV transmission in this country. There are several highly effective harm reduction interventions to prevent HCV transmission, such as opiate substitution therapies and high coverage needle and syringe programs [30, 31]. However, HCV prevention interventions for PWID remain non-existent in most countries, including Lithuania, and are likely to be insufficient to prevent HCV transmission [32]. The detection and treatment of HCV, along with the implementation of harm reduction strategies, are necessary for achieving WHO elimination goals.

Our data revealed that only the third scenario, characterized by the completion of mass screening by 2024,

expanded treatment eligibility regardless of fibrosis stage and a sufficient number of treated patients, would allow Lithuania to achieve WHO elimination targets. In the coming month in 2024, Lithuania is expected to remove treatment restrictions on the fibrosis staging. Currently, treatment delays for HCV patients are attributed to prolonged waiting times for gastroenterologist or infectious disease doctor consultations and testing for HCV viremia. Furthermore, the substantial increase in the number of patients requiring treatment has led to a shortage of DAAs in the country, prompting health authorities to reassess contracts with pharmaceutical suppliers. Thus, organizational efforts are required to accelerate the process and remove barriers to linkage to care and treatment delivery [33].

Discussions are still ongoing regarding the optimal HCV screening strategies, considering factors such as effectiveness, costs, and access. Numerous studies have evaluated potential HCV screening and management strategies, revealing that multiple screening approaches and treatment with DAAs can be effectively implemented across diverse populations,

demonstrating cost-effectiveness [11–14, 34–36]. Universal screening is recommended in countries with high HCV prevalence. Only a limited number of countries have adopted this screening approach, with Egypt as an example, where over 50 million people have undergone HCV screening and several million have received treatment [36]. In Iceland, a nationwide program for the treatment of all patients infected with HCV was launched, providing universal access to DAA. The focus was on identifying and treating individuals at high risk of transmitting HCV, specifically PWID and prison inmates. Additionally, harm reduction initiatives, such as the distribution of sterile needles and syringes, were implemented [15]. In 2015, Georgia, having an anti-HCV prevalence of 5.4%, launched a national HCV elimination program. The program introduced comprehensive testing, treatment, and prevention measures targeting the general population and PWID. Over the time period of six years, the HCV elimination program has demonstrated remarkable cost-effectiveness, successfully reducing prevalence and incidence by more than half [16].

Effective HCV screening strategies play a crucial role in global initiatives for early detection, treatment, and preventing the spread of HCV. It is essential to tailor these strategies to specific populations to optimize the impact of screening programs. Further country-specific studies are needed to assess the cost-effectiveness of HCV screening programs and provide evidence for informed policy decisions aimed at achieving HCV elimination.

This study has several limitations that need to be acknowledged. The screening program lacks an information system that would allow tracking of an individual from the anti-HCV testing to treatment outcomes. Different sources of information from primary health centres, laboratories and hospitals are difficult to merge.

The modelling used within this study also carries limitations that are innate in mathematical modelling and have been previously described [1, 19]. The greatest limitation within modelling is the availability and quality of data used which can greatly impact the outputs of the model. As prevalence is the only uncertain value assumed within this study, the use of uncertainty intervals can help address the weakness it creates. The use of empirical national data also helps minimize its effects. Yet, this still may not capture all the sources of bias modelling is prone to, including selection bias, sampling bias and measurement bias. This model further does not take into consideration coinfections or comorbidities.

Conclusions

This study reveals an active engagement of individuals registered with primary healthcare centres in HCV screening conducted by their GPs. The screening

strategy endorsed by Lithuanian health authorities shows potential for identification of the majority of HCV-infected individuals in the country. However, it is crucial to increase the number of patients undergoing treatment. Scenario modelling confirms that expanded treatment eligibility irrespective of fibrosis stage and increased treatment would facilitate the achievement of WHO HCV elimination targets in Lithuania by 2030.

Abbreviations

Anti-HCV	HCV antibodies
CDA	Center for Disease Analysis
DAAs	Direct-acting antivirals
GP	General practitioner
HCV	Hepatitis C virus
HIV	Human immunodeficiency virus
PWID	Persons who inject drugs
RNA	Ribonucleic acid
WHO	World Health Organisation

Acknowledgements

Not applicable.

Author contributions

JP contributed to the conception and design of the study and led the writing of the manuscript. AV and DR-S conducted disease burden modelling and contributed to the writing and revision of the manuscript. EC conducted the statistical analyses of screening data and contributed to the writing and revision of the manuscript. VZ contributed to screening data collection and the revision of the manuscript. VL, LJ, EK, and GJ contributed to the writing and revision of the manuscript. LK led the conception and design of the study and contributed to the writing and revision of the manuscript. All authors have read and agreed to the final version of the manuscript.

Funding

This research received no external funding.

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the National Health Insurance Fund under the Ministry of Health (Lithuania), but restrictions apply to the availability of these data, which are not publicly available. Aggregated data are, however, available from the authors upon reasonable request and with permission of the National Health Insurance Fund.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This was a study based on aggregated anonymized data, which were provided by the appropriate, authorized institution, the National Health Insurance Fund under the Ministry of Health (Lithuania). The study used anonymised secondary data from government sources that could not be linked back to specific individuals, so consent to participate was not required. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All methods were used following relevant guidelines and regulations. The Lithuanian Bioethics Committee has confirmed that no ethical approval and informed consent was required for the study using aggregated anonymized statistical data from authorized institutions.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Health Research Institute, Faculty of Public Health, Lithuanian University of Health Sciences, Tilžės str. 18, LT47181, Kaunas, Lithuania

²Department of Preventive Medicine, Faculty of Public Health, Lithuanian University of Health Sciences, Tilžės str. 18, LT47181, Kaunas, Lithuania

³Center for Disease Analysis Foundation, 1120 W South Boulder Rd, Suite 102, Lafayette, CO, USA

⁴Faculty of Medicine, Vilnius University, Universiteto str. 3, LT01513, Vilnius, Lithuania

⁵Faculty of Fundamental Sciences, Vilnius Tech, Saulėtekio av. 11, LT10223, Vilnius, Lithuania

⁶Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Medical Faculty, Vilnius University, Santariškių str. 14, 08406 Vilnius, Lithuania

⁷Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Santariškių str. 2, LT08661, Vilnius, Lithuania

⁸National Health Insurance Fund under the Ministry of Health, Europos Sq. 1, LT03505, Vilnius, Lithuania

⁹Department of Family Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių str. 2, LT50161, Kaunas, Lithuania

¹⁰Department of Gastroenterology, Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių str. 2, LT50161, Kaunas, Lithuania

Received: 13 December 2023 / Accepted: 28 March 2024

Published online: 15 April 2024

References

- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:396–415.
- Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, et al. Hepatitis C: the beginning of the end—key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat*. 2018;25(Suppl 1):6–17.
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the global burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–88.
- Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis*. 2000;20:17–35.
- World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>. Accessed 03 December 2023.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211–21.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus Sofosbuvir, with or without Ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and Ribavirin and treatment-naïve patients: the COS-MOS randomised study. *Lancet*. 2014;384(9956):1756–65.
- Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, Pearson SD, Ollendorff DA, Fox RK, et al. Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by stage of liver fibrosis in a US Treatment-Naïve Population. *JAMA Intern Med*. 2016;176:65–73.
- Buti M, Dominguez-Hernández R, Oyagüez I, Casado MA, Esteban R. Cost-effectiveness analysis of ledipasvir/sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C: treatment of patients with absence or mild fibrosis compared to patients with advanced fibrosis. *J Viral Hepat*. 2017;24:750–8.
- European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:325–36.
- Deuffh-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pilonel J, Le Strat Y, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol*. 2018;69:785–92.
- Krauth C, Rossol S, Ortsäter G, Kautz A, Krüger K, Herder B, et al. Elimination of hepatitis C virus in Germany: modelling the cost-effectiveness of HCV screening strategies. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1019.
- Eckman MH, Ward JW, Sherman KE. Cost Effectiveness of Universal Screening for Hepatitis C Virus Infection in the era of Direct-Acting, Pangenotypic Treatment regimens. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:930–e99.
- Tatar M, Keeshin SW, Mailliard M, Wilson FA. Cost-effectiveness of Universal and targeted Hepatitis C Virus Screening in the United States. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2015756.
- Olafsson S, Tyrfingsson T, Runarsdottir V, Bergmann OM, Hansdottir I, Björnsson ES, et al. Treatment as Prevention for Hepatitis C (TraP hep C) - a nationwide elimination programme in Iceland using direct-acting antiviral agents. *J Intern Med*. 2018;283:500–7.
- Walker JG, Tskhmelidze I, Shadaker S, Tsereteli M, Handanagic S, Armstrong PA, et al. Insights from a national survey in 2021 and from modelling on progress towards hepatitis C virus elimination in the country of Georgia since 2015. *Euro Surveill*. 2023;28:2200952.
- Liakina V, Valantinas J. Anti-HCV prevalence in the general population of Lithuania. *Med Sci Monit*. 2012;18:28–35.
- Ciupkeviciene E, Petkeviciene J, Sumskiene J, Dragunas G, Dabravalskis S, Kreivenaite E, et al. Hepatitis C Virus Epidemiology in Lithuania: Situation before introduction of the National Screening Programme. *Viruses*. 2022;14(6):1192.
- Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:161–76.
- Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations. The 2019 Revision and World Urbanization Prospects: World Population Prospects. http://esa.un.org/unpd/wpp/unpp/panel_indicators.htm. Accessed 04 December 2023.
- National Health Insurance Fund: Statistics. <https://igioniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-srityys-informacija-gydyomo-istaigoms-ir-partneriams/kompsuojo-miejai-vaistai-ir-medicinos-pagalbos-priemones-2/statistika-1>. Accessed 07 December 2023.
- Lithuanian National Transplant Bureau. Statistics: transplants. <https://ntb.lrv.lt/statistika/transplantacija/>. Accessed 07 December 2023.
- Mansberg K, Kull K, Salupere R, Prück T, Margus B, Kariis T, et al. A Population-based Surveillance Study on the Epidemiology of Hepatitis C in Estonia. *Med (Kaunas)*. 2018;54:9.
- Tolmane I, Rozentale B, Keiss J, Arsa F, Brigis G, Zvaigzne A. The prevalence of viral hepatitis C in Latvia: a population-based study. *Med (Kaunas)*. 2011;47:532–5.
- Flisiak R, Zarebska-Michaluk D, Ciupkeviciene E, Drazilova S, Frankova S, Grigurevic I, et al. HCV Elimination in Central Europe with Particular emphasis on microelimination in prisons. *Viruses*. 2022;14:482.
- Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378:571–83.
- Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1192–207.
- Grubyte S, Urboniene J, Nedzinskiene L, Jancoriene L. The Epidemiological Patterns of Hepatitis C in Lithuania: changes in Surveillance from 2005 to 2018. *Med (Kaunas)*. 2021;57:1120.
- Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis*. 2014;46(Suppl 5):S158–64.
- Fraser H, Mukandavire C, Martin NK, Goldberg D, Palmateer N, Munro A, et al. Modelling the impact of a national scale-up of interventions on hepatitis C virus transmission among people who inject drugs in Scotland. *Addiction*. 2018;113:2118–31.
- Pitche AB, Borquez A, Skaathun B, Martin NK. Mathematical modeling of hepatitis C virus (HCV) prevention among people who inject drugs: a review of the literature and insights for elimination strategies. *J Theor Biol*. 2019;481:194–201.
- Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and Hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e1208–20.
- Taha G, Ezra L, Abu-Freha N, Hepatitis C. Elimination: opportunities and challenges in 2023. *Viruses*. 2023;15:1413.
- Gountas I, Syssa V, Papatheodoridis G, Souliotis K, Athanasakis K, Razavi H, et al. A Economic evaluation of the hepatitis C elimination strategy in Greece in the era of affordable direct-acting antivirals. *World J Gastroenterol*. 2019;25:1327–40.
- Mooneyhan E, De la Torre Rosas A, Serrano DB, Gamkrelidze I, Sanchez MJ, Kershenbich D, et al. Cost-effectiveness and economic investment to eliminate chronic hepatitis C in Mexico. *J Viral Hepat*. 2023;30:551–8.

36. Ezzat S, Gamkrelidze I, Osman A, Gomaa A, Roushdy A, Esmat G, et al. Impacts of the Egyptian national screening and treatment programme for viral hepatitis C: a cost-effectiveness model. *Liver Int.* 2023;43:1417–26.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

PRIEDAI

1 priedas

KAUNO MIESTO GYVENTOJŲ TYRIMO ANKETA

1. **Lytis:** vyras - 1; moteris – 2
2. **Gimimo data:**.....
3. **Šeiminė padėtis:** vedęs (ištekėjusi) – 1; viengungis (netekėjusi) – 2; išsiskyręs (usi) – 3; našlys (ė) – 4; gyvename kartu nesusituokę – 5
4. **Išsilavinimas:** pradinis (3-4 kl.) – 1; nebaigtas vidurinis (pagrindinė ar profesinė m-kla be vidurinės m-klos atestato) – 2; vidurinis (vidurinė ar profesinė m-kla su vidurinės m-klos atestatu) – 3; aukštesnysis (technikumas, aukštesnioji mokykla) – 4; aukštasis (kolegija) – 5; universitetinis – 6
5. **Kur augote vaikystėje?** mieste – 1; kaime – 2
6. **Kelių asmenų šeimoje augote (įskaitant Jus)?**
7. **Ar namuose, kuriuose augote, buvo karštas vanduo?** taip – 1; ne – 2
8. **Iš kur gaudavote geriamąjį vandenį augdami?** Iš vandentiekio (čiaupo) – 1; iš šulinio – 2; kita (įrašyti) – 3
9. **Ar Jūs buvote tirtas dėl skrandžio bakterijos *Helicobacter pylori*?** ne – 1; taip, bet nenustatyta – 2; taip, bakterija nustatyta – 3; nežinau – 4[]
10. **Jeigu Jums buvo nustatyta *Helicobacter pylori* bakterija, ar naudojote vaistus, skirtus bakterijos išnaikinimui?** ne – 1; taip – 2; nežinau – 3.
Jei vartojote, prieš kiek laiko?.....metų..... [I]
11. **Ar Jūs sirgote šiomis ligomis?** ne – 1; taip – 2

Gastritu (skrandžio uždegimu)	
Opalige	
Skrandžio vėžiu	

***H. pylori* ANTIKŪNŲ PAPLITIMO TARP LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETO STUDENTŲ ANKETA**

Kursas:.....

Lytis: Vyras Moteris

Amžius: metų

Ar Jūs anksčiau buvote tirtas dėl skrandžio bakterijos *Helicobacter pylori*?

Netirtas – 1; Tirtas, bakterija nustatyta (infekuotas) – 2; Tirtas, bet bakterija nenustatyta (neinfekuotas) – 3

Jeigu Jums buvo nustatyta *Helicobacter pylori* bakterija, ar Jūs vartojote vaistus, skirtus bakterijos išnaikinimui? Taip – 1; Ne – 2; Nežinau – 3

Jei taip, prieš kiek laiko juos vartojote? Per pastaruosius 6 mėnesius – 1; Anksčiau nei per pastaruosius 6 mėnesius – 2

Kur gimėte ir augote iki 16 metų? Mieste – 1; Kaime – 2

Kelių asmenų šeimoje augote (įskaitant Jus)?

Ar namuose, kuriuose augote, buvo vandentiekio tiekiamas karštas vanduo? Taip – 1 ; Ne – 2

Iš kur gaudavote geriamąjį vandenį augdami? Iš vandentiekio (čiaupo) – 1; Iš šulinio – 2; c) kita (įrašyti).....

Kaip Jūs vertinate dabartinę savo sveikatą? labai gera – 1; gera – 2; vidutinė – 3; bloga – 4; labai bloga – 5

Ar Jūs sergate (sirgote) gastritu (skrandžio uždegimu)? Taip – 1; Ne – 2; Nežinau – 3

Ar Jūs sergate (sirgote) skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opalige? Taip – 1; Ne – 2; Nežinau – 3

Ar serga (sirgo) Jūsų pirmos eilės giminės (tėvas, motina, brolis, sesuo) skrandžio vėžiu ? Taip – 1; Ne – 2; Nežinau– 3

Ar serga (sirgo) Jūsų pirmos eilės giminės (tėvas, motina, brolis, sesuo) skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opalige? Taip – 1; Ne – 2; Nežinau – 3

Ar sergate kitomis ligomis? Taip – 1 Ne – 2

Jei galite, išvardinkite:.....

Ar praeitų 4 savaitių metu pastoviai vartojote kokius nors vaistus? Taip – 1 Ne – 2
Jei galite, nurodykite kokius:

Kaip dažnai vartojate alkoholi? nevartuju – 1; 1–2 kartus per metus – 2; 1 - 2 kartus per mėnesį – 3; 1–2 kartus per savaitę – 4; dažniau – 5

Ar rūkote? Taip – 1; Ne – 2

Jei rūkote, kiek cigarečių per parą:

Kiek kartų per dieną plaunate rankas (apytiksliai)? Įrašykite

Ar esate gėręs nevirintą vandenį iš vandens telkinių (šaltinis / upė / ežeras / jūra / tvenkinys / šulinys) ? Taip – 1; Taip, tačiau tik mažą kiekį (pvz.: netyčia gurkštelėjus) – 2; Ne – 3

Ar reguliariai (3-5 kartai per dieną, vienodais laiko intervalais) maitinatės? Taip, reguliariai – 1; Dažniausiai reguliariai – 2; Dažniausiai nereguliariai – 3; Nereguliariai – 4

Ar dažnai vartojate riebų maistą? Taip, kasdien – 1; Vartuju, tačiau ne kasdien – 2; Vartuju retai – 3; Nevartuju – 4

Ar vartojate gazuotus gėrimus? Taip, kasdien (bent po 330ml gazuotų gėrimų) – 1; Taip, tačiau ne kasdien – 2; Vartuju retai – 3; Nevartuju – 4

Ar galite vartoti pieną (neraugintą) ir jo produktus? Taip – 1; Negaliu, nes atsiranda dispepsijos simptomai – 2; Vartuju nedaug, nes atsiranda dispepsijos simptomai – 3; Nevartuju, nes nemėgstu – 4

Kaip Jūs įvertintumėte savo gyvenimo kokybę? Labai gera – 1; gera – 2; nei gera, nei prasta – 3; prasta – 4; labai prasta – 5

Prašome pažymėti prie kiekvieno iš penkių teiginių geriausiai Jums tinkantį atsakymą apie tai, kaip Jūs jautėtės per pastarąsias dvi savaites.

	Visą laiką	Beveik visą laiką	Daugiau nei pusę laiko	Mažiau nei pusę laiko	Kartais	Niekada
Jaučiausi linksmas ir pakilios nuotaikos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jaučiausi ramus ir atsipalaidavęs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jaučiausi aktyvus ir energingas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atsibudęs jaučiausi žvalus ir pailsėjęs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mano kasdieniniame gyvenime buvo daug mane dominančių dalykų	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Serologinio testo rezultatas: Teigiamas Neigiamas Neinformatyvus

DISPEPSIJOS (Virškinimo sistemos) SIMPTOMŲ VERTINIMO SKALĖ

Šioje anketoje pateikiami klausimai apie Jūsų savijautą ir nusiskundimus **PRAĖJUSIŲ 4 SAVAIČIŲ METU**. Jūsų pasirinktą atsakymą prašome pažymėti langelyje, ženklu "X".

1. Ar praėjusių 4 savaičių metu Jus vargino **SKAUSMAS ARBA DISKOMFORTO JAUSMAS PILVO VIRŠUTINĖJE DALYJE ARBA DUOBUTĖJE PO KRŪTINE?**
 - Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
2. Ar praėjusių 4 savaičių metu Jus vargino **RĖMUO** (rėmuo - nemalonus deginimo ar graužimo jausmas už krūtinkaulio)?
 - Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
3. Ar praėjusių 4 savaičių metu Jus vargino **ATPYLIMAI RŪGŠČIU TURINIŲ** (Atpylimai rūgščių turiniu - nedidelio kiekio rūgštaus ar kartaus skonio turinio atpylimai iš skrandžio į nosiaryklę)?
 - Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
4. Ar praėjusių 4 savaičių metu Jus vargino **ALKIO SKAUSMAI PILVO VIRŠUTINĖJE DALYJE** (tuštumos jausmas skrandyje, susijęs su būtinybe dažnai valgyti)?
 - Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai

5. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jus vargino PYKINIMAS (Pykinimas - nemalonus jausmas, galintis pereiti į žagsėjimą ar vėmimą)?
- Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
6. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jus vargino GURGĖJIMO, URZGIMO jausmas (vibracija ar garsai) skrandyje?
- Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
7. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jūs jautėte PILNUMO jausmą skrandyje? (Tai - oro buvimo skrandyje ar skrandžio išsipūtimo jausmas)?
- Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
8. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jus vargino RAUGĖJIMAS? (Raugėjimas - oro išsiskyrimas iš skrandžio per burną, susijęs su skrandžio išsipūtimo pojūčiu)?
- Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
9. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jus vargino VIDURIŲ PŪTIMAS (suprantamas kaip poreikis „išleisti dujas“, dažnai susijęs su sunkumo jausmo palengvėjimu)?
- Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai

- Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
10. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jus vargino VIDURIŲ UŽKIETĖJIMAS (vidurių užkietėjimu laikomas suretėjęs tuštinimasis ir (ar) kietos arba spirų formos išmatos ir (ar) sunkus pasituštinimas ir (ar) stiprus stanginimasis)?
- Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
11. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jus vargino VIDURIAVIMAS? (viduriavimu laikomas padažnėjęs tuštinimasis ir (ar) skystos išmatos ir (ar) gausus išmatų kiekis)
- Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
12. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jus vargino TUŠTINIMASIS KIETOMIS IŠMATOMIS?
- Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
13. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jus vargino TUŠTINIMASIS SKYSTOMIS IŠMATOMIS?
- Simptomų nebuvo
 - Labai nežymūs simptomai
 - Nestiprūs simptomai
 - Vidutiniški simptomai
 - Vidutiniškai stiprūs simptomai
 - Stiprūs simptomai
 - Labai stiprūs simptomai
14. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jus vargino STAIGUS STIPRUS POTRAUKIS TUŠTINTIS? (Šis potraukis susijęs su jausmu, kad jau nebegalite kontroliuoti savęs)
- Simptomų nebuvo

- Labai nežymūs simptomi
- Nestiprūs simptomi
- Vidutiniški simptomi
- Vidutiniškai stiprūs simptomi
- Stiprūs simptomi
- Labai stiprūs simptomi

15. Ar praėjusių 4 savaitių metu Jūs jautėte NEPILNO IŠSITUŠTINIMO POJŪTĮ?
(Tai – jausmas, kai, nepaisant visų pastangų, po pasituštinimo Jūs vis dar jaučiate potraukį tuštintis)

- Simptomų nebuvo
- Labai nežymūs simptomai
- Nestiprūs simptomai
- Vidutiniški simptomai
- Vidutiniškai stiprūs simptomai
- Stiprūs simptomai
- Labai stiprūs simptomai

ATVEJO IR KONTROLĖS TYRIMO ANKETA

1. Jūsų lytis:

- Vyras
 Moteris

2. Jūsų gimimo metai:

3. Ar Jūs kada nors dirbote:

Sveikatos priežiūros sistemoje, turėdamas tiesioginį kontaktą su pacientu	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Medicininį atliekų tvarkyme / išvežime	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Diagnostikos laboratorijoje	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Gaisrininku	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Kalėjimo prižiūrėtoju	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Policijos pareigūnu	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Su priklausomais nuo narkotikų ir/ar benamiais žmonėmis	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne

4. Ar kada nors Jūs sirgote šiomis ligomis:

Hemofilija	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Diabetu	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Širdies nepakankamumu / išemine širdies liga	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Vėžiu	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Inkstų ligomis	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Turėjote sudėtingų traumų	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Kitomis lėtinėmis ligomis, dėl kurių buvote hospitalizuotas du ar daugiau kartų (išvardinkite)	<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne

5. Ar kada nors Jūs buvote tirtas dėl hepatito C?

- Taip
 Ne
 Nežinau / Neprisimenu

6. Ar kada nors Jums buvo nustatytas hepatitas C?

- Taip
 Ne
 Nežinau / Neprisimenu

7. Ar kada nors Jūs buvote užsikrėtęs ar susirgote šiomis ligomis?

Hepatitu A	<input type="checkbox"/> Taip	Metai.....	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Nežinau
Hepatitu B	<input type="checkbox"/> Taip	Metai.....	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Nežinau
Hepatitu C	<input type="checkbox"/> Taip	Metai.....	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Nežinau
ŽIV	<input type="checkbox"/> Taip	Metai.....	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Nežinau

8. **Ar kada nors Jums buvo atliktas kraujo perpylimas (įskaitant trombocitus, kraujo plazmą, kraujo krešėjimo faktorius, albuminus, imunoglobulinus)?**

<input type="checkbox"/> Ne		
<input type="checkbox"/> Taip, iki 1993	Kiek kartų:.....	Kokie kraujo komponentai.....
<input type="checkbox"/> Taip, po 1993	Kiek kartų:.....	Kokie kraujo komponentai.....
<input type="checkbox"/> Taip, datos neprisimenu	Kiek kartų:.....	Kokie kraujo komponentai.....

9. **Ar kada nors Jūs buvote kraujo donoras?**

- Taip, iki 1993 m.
- Taip, po 1993 m.
- Ne

10. **Kiek kartų Jūs buvote paguldytas į ligoninę (per visą savo gyvenimą, išskyrus gimimo metu)? Pažymėkite visus atvejus, įskaitant dienos stacionarą ar diagnostikos tikslu.**

- Niekada
- 1–2 kartus
- 3–4 kartus
- 5 kartus ir daugiau

11. **Ar Jums kada nors buvo atliktos šios procedūros?**

Dantų chirurgija	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Taip	kiek kartų.....
Endoskopija (gastroskopija, kolonoskopija, bronchoskopija)	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Taip	kiek kartų.....
Mažos chirurginės intervencijos (pvz.: žaizdų siuvimas, pūlinio atvėrimas, apgamo pašalinimas ir kt.)	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Taip	kiek kartų.....
Biopsija	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Taip	kiek kartų.....
Cezario pjūvis (moterims)	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Taip	kiek kartų.....
Kitos procedūros gimdymo metu (pvz., tarpvietės įpjovimas)	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Taip	kiek kartų.....
Sudėtingos chirurginės intervencijos (įskaitant otolaringologines, kardiologines, ortopedines, ginekologines ir t.t.)	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Taip	kiek kartų.....
Inkstų dializė	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Taip	kiek kartų.....
Kitos medicininės procedūros, prašome išvardyti....	<input type="checkbox"/> Ne	<input type="checkbox"/> Taip	kiek kartų.....

12. **Ar per paskutinius metus Jums buvo atliktos kokios nors injekcijos (išskyrus imant kraują tyrimams)**

- Taip
- Ne

13. Ar kada nors Jums buvo atliktos nurodytos nemedicininės procedūros?

Tatuiruotė	<input type="checkbox"/> Taip, profesionaliame studijoje	<input type="checkbox"/> Taip, kitoje vietoje	<input type="checkbox"/> Ne
Auskarų vėrimas		<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Akupunktūra		<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Botokso injekcijos / mezoterapija		<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Manikiūras / pedikiūras grožio salone		<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne
Kitos kosmetikos ar netradicinės medicinos procedūros		<input type="checkbox"/> Taip	<input type="checkbox"/> Ne

14. Ar Jūs kada nors buvote gydomas dėl priklausomybės nuo alkoholio (detoksikacijos / rehabilitacijos palatoje, Anoniminių alkoholikų grupėse)?

- Taip
- Ne

15. Ar Jūs kada nors vartojote švirkščiamuosius ar uostomuosius narkotikus?

- Ne
- Taip, švirkščiamuosius
- Taip, uostomuosius
- Taip, švirkščiamuosius ir uostomuosius

16. Ar kada nors Jūs buvote sulaikytas ir praleidote ilgiau kaip 3 mėnesius kalėjime, pataisos namuose, sulaikymo centre?

- Taip
- Ne

CURRICULUM VITAE

Name, Surname: Eglė Čiupkevičienė

Address: Lithuanian University of Health Sciences,
Health Research Institute,
Tilžės 18, Kaunas, LT-47181, Lithuania

E-mail: egle.ciapkeviciene@lsmu.lt

Education

2019–2024 Lithuanian University of Health Sciences, Health Research Institute,
Public Health, PhD studies

2012–2014 Lithuanian University of Health Sciences, Public Health studies,
Public Health Master's degree

2008–2012 Lithuanian University of Health Sciences, Bachelor of rehabilitation,
physical therapist qualification

Work experience

2017 up to now Lithuanian University of Health Sciences, Chief specialist of
Postgraduate Study Centre

2016–2017 UAB Biomapas, clinical research assistant

2013–2016 Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos,
Gastroenterology clinic administrator

2013–2016 Lithuanian University of Health sciences, senior laboratory assistant

PADĖKA

Pirmiausia ypatingą padėką norėčiau išreikšti šio mokslinio darbo vadovei prof. dr. Janinai Petkevičienei už neįkainojamą pagalbą ir naudingus patarimus planuojant ir atliekant tyrimus bei rengiant disertaciją ir publikacijas. Esu be galo dėkinga už skirtą laiką, nuoseklų vadovavimą, mokslines išvalgas, kantrybę ir norą padėti, nuolatinį idėjų generavimą ir visapusišką pagalbą jas įgyvendinant.

Ypatingą dėkingumą noriu išreikšti prof. habil. dr. Limui Kupčinskui už idėjas, paskatinimą, išvalgas ir iniciatyvas, už vertingus patarimus ir pastabas.

Dėkoju Visuomenės sveikatos fakulteto Sveikatos tyrimų instituto vadovui prof. Mindaugui Štelemėkui už suteiktą galimybę rengti daktaro disertaciją institute, vertingus patarimus ir draugiškumą.

Esu labai dėkinga visiems LSMU Gastroenterologijos klinikos ir Virškinimo sistemos tyrimų instituto Klinikinės ir molekulinės gastroenterologijos laboratorijos darbuotojams už palaikymą ir patarimus. Jūsų parama ir draugiška atmosfera visada buvo neįkainojama. Ypač dėkoju dr. Violetai Šaltenienei už konsultacijas ir pagalbą atliekant laboratorinį tyrimą.

Nuoširdžiai dėkoju VšĮ Jūrininkų sveikatos priežiūros centro darbuotojams už sudarytas sąlygas atlikti tyrimą, bendradarbiavimą ir didelį geranoriškumą.

Esu be galo dėkinga savo šeimai, kuri visą laiką buvo šalia, tikėjo, padėjo, palaikė, skatino ir viską suprato. Dėkoju visiems, šį sudėtingą laikotarpį buvusiems šalia ir kartu.