

Sławomir Chlabicz, Anna Grzeszczuk

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C A RYZYKO ZAKAŻENIA WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: *D. Prokopowicz*

Celem pracy była ocena częstości występowania przeciwciał anti-HAV u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (wzw C). Przeciwciała anti-HAV stwierdzono u 56 spośród 81 osób z wzw C, co stanowi 69,1% oraz u 63 z 99 zdrowych osób dorosłych (63,3%). Pacjenci z przewlekłym wzw C nie są obciążeni zwiększonym ryzykiem zachorowania na wzw A. Ze względu na częste występowanie odporności naturalnej planowane szczepienie przeciw wzw A osób z przewlekłym wzw C powinno być poprzedzone badaniem poziomu przeciwciał.

WSTĘP

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu A (HAV) charakteryzuje się różnorodnym obrazem klinicznym. Przeważają postaci bezobjawowe lub łagodne, ale możliwy jest przebieg ciężki - z nawrotami i cholestazą, a także wystąpienie nadostrego zapalenia wątroby. Śmiertelność wśród chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu A (wzw A) nie przekracza 0,2% (1). Ryzyko wystąpienia postaci piorunującej i zgonu wzrasta u osób w podeszłym wieku oraz ze współistniejącymi schorzeniami wątroby (2). Śmiertelność spowodowana wzw A u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B sięga 11,5% (3), a przeprowadzone niedawno we Włoszech prospektywne badanie 432 pacjentów z przewlekłym wzw C przyniosło alarmujące wyniki - u 7 spośród 17 chorych (41%), nadkażonych wirusem zapalenia wątroby typu A, wystąpiło piorunujące zapalenie wątroby i zgonem zakończyło się 6 (1). Jednak nie wszyscy potwierdzają tak wysoką śmiertelność (4, 5, 6, 7). Pojawienie się niedawno skutecznej i bezpiecznej, inaktywowanej szczepionki przeciw wzw A wywołało dyskusję na temat celowości zastosowania szczepień ochronnych przeciw wzw A u wszystkich pacjentów z wzw typu C (3, 6, 8). Są one aktualnie zalecane w Stanach Zjednoczonych, ale nie w Europie (1, 9).

Celem niniejszej pracy była ocena częstości występowania przeciwciał anti-HAV oraz określenie czynników wpływających na ich występowanie u osób z zapaleniem wątroby typu C

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto łącznie 180 osób w tym 81 pacjentów z przewlekłym wzw C leczonych w Klinice Obserwacyjno - Zakaźnej Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 1998-1999. Wzw C rozpoznawano na podstawie dodatniego wyniku badania przeciwciał anti-HCV testem III generacji (IMx, mEIA, Abbott Laboratories, North Chicago, II, USA) oraz stwierdzonej przynajmniej dwukrotnie w ciągu półrocznej obserwacji, podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej. Badanie przeciwciał anti-HAV ogółem (total) przeprowadzono przy pomocy zestawu HAVAB®EIA, Abbott Laboratories, North Chicago, II, USA). Od wszystkich chorych zebrano dane demograficzne oraz dane dotyczące czasu od wykrycia po raz pierwszy przeciwciał anti-HCV do momentu wykonywania aktualnego badania, przebytych badań endoskopowych, zabiegów chirurgicznych, transfuzji krwi lub produktów krwiopochodnych, wcześniejszych hospitalizacji.

Przeciwciała anti-HAV oznaczono także u 99 zdrowych osób (pracowników leśnych i krwiodawców) z prawidłową aktywnością aminotransferaz i nie mających przeciwciał anti-HCV.

Nikt z badanych osób zdrowych ani z przewlekłym wzw C nie był szczepiony przeciw wzw A.

Charakterystykę grupy zakażonych HCV i zdrowych przedstawia tabela I.

Table I. Charakterystyka grupy z przewlekłym wzw C i osób zdrowych, anti-HCV -ujemnych

Table I. Characteristics of the group with chronic hepatitis C and healthy persons, anti-HCV - negative

Cechy	Grupa	
	anti-HCV - dodatni n = 81	anti-HCV - ujemny n = 99
Wiek, lata (x ± SD); ME	43,9 (± 14,3) 42,0	36,0 (± 12,2) 35,0
< 35 lat - liczba osób, (%)	26 (32,1)	50 (50,5)
>= 35 lat - liczba osób, (%)	55 (67,9)	49 (49,5)
Płeć k/m (n) (%)	29/52 35,8/64,2	30/69 30,3/69,7
Pochodzenie miasto/wieś (n) (%)	45/36 55,6/44,4	52/47 52,5/47,5
Czas od wykrycia anti-HCV - miesiące (x ± SD)	22,3 (± 19,0)	nie wykrywano

Analizę statystyczną przeprowadzono testem χ^2 przy zastosowaniu programu Statistica PL. Współzależność między badanymi cechami przyjmowano za istotną przy $\alpha < 0,05$.

Badania zaaprobował Komitet Etyczny Akademii Medycznej w Białymstoku.

WYNIKI

Częstość występowania przeciwciał anti-HAV u osób z wzw C wynosiła 69,1% (56 z 81 osób) i nie różniła się istotnie od częstości 63,3% stwierdzonej w grupie osób

zdrowych (63 z 99 osób). Wśród osób z wzw C nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania anty-HAV w zależności od czasu trwania choroby, przetoczenia krwi, ani przebytych zabiegów operacyjnych. Zaobserwowano tendencję do wzrostu częstości występowania anty-HAV u osób poddanych zabiegom endoskopowym (27 z 34 tj. 79,4% osób anty-HAV - dodatnich przebyło badanie endoskopowe podczas gdy tylko 7 z 34 tj. 20,6% w grupie anty-HAV - ujemnych, $p = 0,06$) oraz u osób wielokrotnie hospitalizowanych (częstość występowania anty-HAV wynosiła 60,8% (31 osób z 51 badanych) wśród osób hospitalizowanych do 5 razy i ponad 84,6% (22 osoby z 26) wśród podających powyżej 5 hospitalizacji (tab. II).

Tab 1 a II. Występowanie przeciwciał anty-HAV u 81 chorych z przewlekłym wzw C w zależności od wybranych czynników ryzyka

Ta b 1 e II. Occurrence of anti-HAV antibodies in 81 patients with chronic hepatitis C in relation to chosen risk factors

Analizowany parametr	Anty-HAV plus, N = 56, n (%)	Anty-HAV minus, N = 25, n (%)	P	Iloraz szans	95% przedział ufności ilorazu szans
Wiek (lata) >=35 < 35	46 (82,2) 10 (17,8)	9 (36,0) 16 (64,0)	< 0,001*	8,18	2,80-23,80
Czas od wykrycia anty-HCV (m-ce) > 12 <= 12	34 (60,7) 22 (39,3)	13 (52,0) 12 (48,0)	0,62	1,43	0,55-3,71
Transfuzja Tak Nie	18 (32,1) 38 (67,9)	9 (36,0) 16 (64,0)	0,7	0,84	0,31-2,28
Zabiegi chirurgiczne Tak Nie	36 (64,3) 20 (35,7)	13 (52,0) 12 (48,0)	0,3	1,66	0,64-4,31
Endoskopia Tak Nie Brak informacji	27 (48,2) 25 (44,6) 4 (7,2)	7 (28,0) 17 (68,0) 1 (4,0)	0,06	2,62	0,94-7,32
Hospitalizacje, liczba > 5 >=5 Brak informacji	22 (39,3) 31 (55,4) 3 (5,4)	4 (16,0) 20 (80,0) 1 (4,0)	0,06	3,55	1,06-11,83

* - istotność statystyczna

DYSKUSJA

Uzyskane w badaniach własnych wyniki wskazują na podobne rozpowszechnienie markerów zakażenia HAV wśród osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, jak wśród osób zdrowych. Przeciwciała anti-HAV stwierdzono u ponad 69% osób z wzw C i 63 % w grupie zdrowych, niezakażonych HCV. Należy dodać, że częstość występowania markerów HAV nie różniła się istotnie pomimo faktu, że grupa osób zdrowych była nieznacznie młodsza, a częstość występowania anti-HAV zwykle rośnie z wiekiem. W badaniach własnych wiek chorego był zasadniczym czynnikiem wpływającym na częstość występowania anti-HAV: wśród osób z wzw C ponad 80% osób w wieku 35 lat i powyżej wykazywało odporność naturalną, podczas gdy w grupie wiekowej 18-34 lata - tylko 40%.

Uzyskane w badaniach własnych wyniki są zbliżone do zaobserwowanych wśród zdrowych osób dorosłych w województwie poznańskim, gdzie częstość wykrywanych przeciwciał anti-HAV wahała się od 64% do 100% w różnych grupach wiekowych (10).

Polska jest aktualnie zaliczana do krajów o średnim zagrożeniu endemicznym wzw A. W ostatnich latach zapadalność na wzw A zmniejszyła się z 55/100 000 mieszkańców w roku 1995 do 10/100 000 w roku 1997 (10, 11). Wg Cianciary i wsp. rzadsze występowanie zakażeń HAV w Polsce potwierdzają wyniki badań seroepidemiologicznych, szczególnie wśród dzieci do 15 r.ż., gdzie markery wzw A wykrywa się obecnie tylko u około 7% (10).

Ograniczeniem przeprowadzonych badań jest stosunkowo mała liczność próby, co mogło być przyczyną braku różnic w częstości występowania markerów HAV. Ponadto wśród chorych z wzw C nie było osób uzależnionych od środków odurzających, ani dializowanych, wśród których odsetek chorych anti-HAV dodatnich może być wyższy niż w grupie badanej.

Nie stwierdzono zależności między czasem trwania zakażenia HCV a występowaniem przeciwciał anti-HAV. Zaobserwowano natomiast częstsze występowanie anti-HAV wśród osób podających liczne (powyżej 5) hospitalizacje, ale zjawisko to nie musi oznaczać związku przyczynowego, a może odzwierciedlać fakt, że liczba hospitalizacji rośnie wraz z wiekiem. Do potwierdzenia powyższej zależności niezbędne są badania obejmujące większą grupę chorych. Zaobserwowano również tendencję do częstszego występowania anti-HAV wśród osób poddanych badaniom endoskopowym. Choć różnica nie osiągnęła statystycznej istotności, to należy zwrócić uwagę na możliwość transmisji zakażenia tą drogą. Transfuzje krwi i preparatów krwiopochodnych w badaniach własnych nie były powiązane ze zwiększoną częstością występowania anti-HAV, chociaż taka możliwość istnieje. Znane są przypadki zachorowań na wzw A w następstwie przetoczenia koncentratów czynników krzepnięcia, ale są to sytuacje rzadkie (12, 13).

Przeprowadzone badania posiadają ograniczenia typowe dla badań przekrojowych, mierzących jednocześnie czynnik ryzyka i skutek, co utrudnia ustalenie wzajemnej zależności między badanymi czynnikami. Częste hospitalizacje i badania endoskopowe mogą prowadzić do zakażeń HAV, wydaje się jednak mało prawdopodobne, aby to zakażenie HAV było przyczyną częstych hospitalizacji i wykonywania badań endoskopowych, gdyż choroba nie ma przewlekłego charakteru. Dodatkowym czynnikiem zakłócającym w przeprowadzonych badaniach był wiek chorego - zarówno liczba ho-

spitalizacji jak i badań endoskopowych może rosnać wraz z wiekiem pacjenta. Ponieważ nie badano przeciwciał anti-HAV w momencie wykrycia anti-HCV po raz pierwszy, nie było możliwe ustalenie u ilu chorych do zakażenia HAV doszło w trakcie przewlekłego wzw C.

Uzyskane wyniki badań wskazują na zbliżoną częstość zakażeń HAV wśród osób z przewlekłym wzw C i w populacji osób zdrowych. Posiadanie przez zdecydowaną większość chorych z wzw C nabytej wcześniej odporności naturalnej (prawdopodobnie w dzieciństwie) może tłumaczyć rzadkie występowanie nadostrego zapalenia wątroby wywołanego nadkażeniem HAV w Polsce. Pomimo braku dowodów na większe niż w populacji ogólnej ryzyko zachorowania na wzw A, stosowanie szczepień ochronnych u osób z wzw C może być uzasadnione groźbą wystąpienia zagrażającego życiu powikłania w postaci nadostrego zapalenia wątroby. Nadkażeniem HAV są zagrożone zwłaszcza osoby poniżej 35 r.ż., z których większość - około 60% - pozostaje nieuodporniona.

WNIOSKI

1. Częstość występowania przeciwciał anti-HAV u osób z przewlekłym wzw C jest podobna do częstości stwierdzanej wśród osób zdrowych.
2. Szczepienia przeciw wzw A powinny być zalecane osobom z wzw C poniżej 35 r.ż., z których większość pozostaje nieuodporniona.
3. Ze względu na często występującą odporność naturalną wskazane jest badanie przeciwciał anti-HAV przed planowanym szczepieniem, zwłaszcza u osób starszych niż 35 lat.

S Chlabicz, A Grzeszczuk

CHRONIC HEPATITIS C AND RISK FOR HEPATITIS A INFECTION

SUMMARY

The aim of this study was to determine the prevalence of anti - HAV antibodies and factors associated with HAV infection amongst patients with chronic hepatitis C.

The prevalence of anti - HAV antibodies in hepatitis C patients was 69,2% and did not differ significantly from 63,3% observed in the group of healthy controls. In patients with chronic hepatitis C the occurrence of HAV antibodies was not associated with the duration of HCV infection, history of transfusions and surgeries. There was a tendency towards higher prevalence of anti - HAV in persons with history of numerous hospitalizations (60,8% of persons with the history of up to 5 hospitalizations were positive for anti-HAV and more than 84,6% of those with more than 5 hospitalizations). Only 38,5% of patients under 35 years had anti - HAV antibodies.

In conclusion immunization against hepatitis A should be recommended for hepatitis C patients under 35 years of age, most of whom are not immune to HAV.

Testing for anti - HAV prior to vaccination should be performed in individuals older than 35 because natural immunity is common.

PIŚMIENNICTWO

1. Vento S Garofano T, Renzini C i in. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;338:286-90.

2. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. *MMWR* 1996;45:1-30.
3. Keefe E, Iwarson S, McMahon BJ i in. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27:881-6.
4. Asselah T, Bernuau J, Marcellin P i in. Lack of evidence of hepatitis C virus infection in patients with severe acute hepatitis A [Abstract]. *Hepatology* 1998;28:367A.
5. Helbling B, Renner E, Kammerlander R. Acute hepatitis A in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1999;131:314.
6. Lee SD, Chan CY, Yu MY i in. Safety and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *J Med Virol* 1997;52:215-8.
7. Leino T, Leinikki P, Hyypi, T i in. Hepatitis A outbreak amongst intravenous amphetamine abusers in Finland. *Scand J Infect Dis* 1997;29:213-6.
8. Myers RP, Gregor JC, Marotta PJ: The cost - effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:834-9.
9. National Institutes of Health. NIH consensus development conference targets prevention and management of hepatitis C. *Am Fam Physician* 1997;56:959-61.
10. Cianciara J, Gładysz A, Juszczyk J i in. Próba oceny epidemicznej zakażeń HAV w Polsce - wyniki badań przesiewowych anty-HAV klasy IgG. W: Juszczyk J, red. *Hepatitis A Compendium*. Warszawa SB SmitKline Beecham Pharmaceuticals; 1997:29-34.
11. Cianciara J. Hepatitis A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. *Vaccine* 2000;18:68-70.
12. Goodman RA. Nosocomial hepatitis A. *Ann Intern Med* 1985;103:452-4.
13. Ruymann FB, Krill C, Halpin TJ i in. Hepatitis A among persons with hemophilia who received clotting factor concentrate - United States, September - December 1995. *MMWR* 1996;45:29-32.

Adres autorów:

Sławomir Chlabicz
Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok