

*Wiesław Magdzik*

## WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C. NAJBARDZIEJ ISTOTNE ASPEKTY EPIDEMIOLOGICZNE

Emerytowany profesor Państwowego Zakładu Higieny  
Wyższa Szkoła Umiejętności w Kielcach

*Dotychczas brak jest szczepionki profilaktycznej jak również preparatu do biernego uodpornienia przeciwko wzw C. Leczenie polega głównie na stosowaniu pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny. Obecnie trwają badania nad stosowaniem szczepionki terapeutycznej.*

*Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu C, bezobjawowy przebieg choroby, szczepionka terapeutyczna*

*Key words: hepatitis C, course of disease with no symptoms, therapeutic vaccine*

### WSTĘP

Do 1942 roku uważano, że choroba zwana wirusowym zapaleniem wątroby, w stosunku do której stosowano różne okresowo zmieniające się nazwy jest chorobą jednolitą pod względem etiologicznym. Na podstawie obserwacji 28 585 żołnierzy amerykańskich, u których objawy zakażenia wystąpiły po szczepieniu przeciw żółtej gorączce w Afryce, w 1942 roku zidentyfikowano zapalenie wątroby szerzące się drogą naruszenia ciągłości tkanek nazwane obecnie wirusowym zapaleniem wątroby typu B (wzw B) oraz zapalenie wątroby szerzące się drogą pokarmową zwane obecnie wirusowym zapaleniem wątroby typu A (wzw A). Zasadność tego podziału została ugruntowana wynikami dalszych obserwacji, potwierdzonych badaniami wirusologicznymi z sześćdziesiątych i siedemdziesiątych lat dwudziestego wieku, uwieńczonych wykryciem wirusa HAV i HBV, a następnie opracowaniem testów diagnostycznych.

W latach siedemdziesiątych wykryto tzw. czynnik delta, który nazwano wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV). Jest to wirus ułomny, który nie może egzystować bez obecności HBV. Wirusowe zapalenie wątroby typu B+D (wzw B+D) obserwuje się u osób jednocześnie zakażonych HBV i HDV (koinfekcja) lub u osób najczęściej z przewlekłymi postaciami wzw B, nadkażonych HDV (superinfekcja), co przyczynia się zwykle do znacznego pogorszenia stanu zdrowia. W Polsce wzw B+D występuje sporadycznie jako wynik zawleczenia zakażenia HDV, najczęściej z krajów basenu Morza Śródziemnego.

Również w latach siedemdziesiątych, drogą wykluczenia z grupy zachorowań z rozpoznaniem wzv A, wzv B, wzv B+D, a także zachorowań spowodowanych wirusem CMV i *Epstein-Barr* potwierdzonych laboratoryjnie, określony został typ lub typy wzv „nie A, nie B” (NANB). Z tych przypadków następnie wyosobniono wzv E powodowane przez wirus HEV szerzący się drogą pokarmową i wzv C powodowane przez wirus HCV szerzący się drogą naruszenia ciągłości tkanek, należący do rodziny *Flaviviridae*. Odkrycia tego dokonał zespół badaczy z Chiron Corporation z Emeryville w Kalifornii. Prace na ten temat, łącznie z opracowaniem pierwszych testów diagnostycznych, opublikowano w 1989 r.

Średnica cząstki HCV wynosi 50nm. Wirus ma otoczkę lipidową, jednoniciowy RNA. Trzy białka strukturalne i cztery niestrukturalne niezbędne w procesie replikacji kodowane przez HCV pochodzą z jednej wspólnej poliproteiny, mają własności immunogenne.

Inaktywację pełną uzyskano przez autoklawowanie, a częściowo po działaniu temperatury 100°C przez 5 minut, 60°C przez 10 godzin, w stanie liofilizowanym w 60°C przez 72 godziny. Inaktywacja następuje także w wyniku działania formaliny, rozpuszczalników i detergentów.

Genom HCV wykazuje heterogenność, co stwierdzono po ustaleniu sekwencji wchodzących w jego skład nukleotydów. Według podziału *Simonsa* w klasyfikacji HCV wyróżniono następujące antygeny: 1a; 1b; 1c; 2a; 2b; 2c; 3a; 3b; 4a; 5a; 6a. Według podziału *Okamoto* wyróżniono typy: I; II; III; IV; V; VI. Geograficzne rozprzestrzenienie typów HCV według *Simonsa* jest następujące: typy 1, 2, 3 – południowa Europa, Wielka Brytania, Azja, Afryka, Południowa Ameryka; typ 4,5 – Środkowy Wschód, Afryka Północna i Środkowa; typ 6 – Hong-Kong.

Pośród wymienionych 5 czynników hepatotropowych to jest HAV, HBV, HCV, HDV, HEV będących przyczyną zapaleń wątroby na świecie, w Polsce zachorowania w zasadzie są powodowane przez 3 czynniki to jest: HAV, HBV, HCV.

#### ZGŁASZANIE I REJESTRACJA ZACHOROWAŃ NA WZW I ZGONÓW Z WZW W POLSCE

Rejestracje zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby (wzw) bez określenia typów rozpoczęto w Polsce w 1951 roku. Od 1979 roku rejestrowano oddzielnie zachorowania na wzv B, głównie rozpoznane na podstawie stwierdzenia antygenu HBs, rzadziej przeciwciał anty HBc we krwi chorych. Pozwoliło to na uzyskanie danych o zachorowaniach na typ B oraz na typy nie B wzv, co praktycznie w polskich warunkach ograniczyło się do sumy zachorowań na typy A i C i nielicznych zachorowań spowodowanych przez *Cytomegalia virus*. Liczby zgonów z wzv rozpoczęto rejestrować od 1959 roku i do 1996 roku rejestrowano je pozycji jako zgony z wzv.

Od 1997 roku rozpoczęto rejestrować oddzielnie zachorowania na wzv A; wzv B; wzv C; wzv B+C oraz typy niezidentyfikowane, a także oddzielnie zgony spowodowane każdym z tych typów.

Zachorowania na wzv C, podobnie jak na wzv B, w Polsce rejestrowane powinny być jeden raz jako zachorowania ostre. Przewlekłe postaci rejestrowane są tylko wówczas, jeśli nie były wcześniej zarejestrowane jako zachorowania ostre. Rejestracji tej powinny dokonywać stacje sanitarno-epidemiologiczne na podstawie zgłoszeń zachorowań, wywiadów epidemiologicznych, dochodzeń i innej posiadanej dokumentacji.

Do 1977 roku zachorowania powodowane przez HAV szerzyły się w Polsce w nasileniu tzw. endemiczności wysokiej, w następnych latach wykazywały endemiczność pośrednią, następnie endemiczność niską, a obecnie nawet endemiczność bardzo niską. Liczby rejestrowanych zachorowań uległy w tym czasie obniżeniu z powyżej 60 tysięcy do zaledwie kilkudziesięciu przypadków rocznie.

Zachorowania powodowane przez HBV w okresie realizowania intensywnego programu zapobiegania i zwalczania wzw B, to jest po 1993 roku, uległy spadkowi o około 90% i wynoszą obecnie poniżej 1500 rocznie.

Natomiast narastającym problemem, tak w Polsce jak i w wielu innych krajach europejskich, jest wzw C. Na przykładzie zgonów przedstawia ten problem tabela I. Cechy tej choroby jak również brak szczepionki i immunoglobuliny jako środków profilaktycznych czynią obecnie z wzw C wysuwający się na czoło epidemiologiczny problem chorób zakaźnych.

Tabela I. Liczba zgonów z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu A, B i C w Polsce w latach 1997-2004

Table I. Hepatitis A, Band C in Poland in the years 1997-2004. Number of deaths.

Przyczyna zgonu	Liczby zgonów w latach								% spadku (-) lub wzrostu (+) między liczbami zgonów w 1997 i 2004 r.
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004*	
WZW A	–	3	2	2	–	–	–	–	–
WZW B	141	116	135	132	124	100	109	79	-44,0
WZW B skłes ostrej	90	71	78	73	60	51	41	19	-78,9
WZW B skłes przewlekły	51	45	57	60	64	49	67	60	+17,6
WZW C	23	34	41	53	75	91	116	123	+434,8
WZW C skłes ostrej	7	8	8	8	10	5	10	12	+71,1
WZW C skłes przewlekły	16	26	33	44	65	86	106	111	+583,8

#### PRZEBIEG KLINICZNY I ASPEKTY EPIDEMIOLOGICZNE WZW C

Przebieg kliniczny wzw C jest skryty i podstępny. Wynika to z co najmniej trzech przyczyn:

– po pierwsze z powodu bezobjawowego lub skąpoobjawowego, a w szczególności bezzółtaczkowego przebiegu okresu ostrego znacznej części zachorowań. Ocenia się, że 70-80% przypadków wzw C ma bezzółtaczkowy, a w dużej części bezobjawowy przebieg okresu ostrego choroby. Z tego powodu znaczna część zakażeń wzw C nie jest rozpoznawana w okresie ostrym choroby. W stosunkowo wysokim odsetku przypadków na rozpoznanie wzw C naprowadza stwierdzenie podwyższonego poziomu aminotransferazy;

– drugą przyczyną skrytego i podstępnego przebiegu wzw C jest przechodzenie w fazę przewlekłego zapalenia dużej części, sięgającej 70-80%, ostrej zapalenia wątroby, w zasadzie niezależnie od ciężkości przebiegu ostrego, a nawet niezależnie od jego występowania.

W części przypadków przewlekłego zapalenia wątroby C, ocenianej na około 20%, stwierdza się następnie marskość wątroby, a w pojedynczych przypadkach, w dalszej konsekwencji, pierwotny rak wątrobowo-komórkowy. W tym miejscu należy wspomnieć, że tylko około 15% przypadków okresu ostrego wzv B przechodzi w okres przewlekłego zapalenia;

– trzecią przyczyną jest długi okres rozwoju przewlekłych postaci zakażeń. W przypadku procesu mało aktywnego okres ten ma trwać od 20 do 30 lat, a w przypadku procesu ocenianego jako aktywny od 5 do 6 lat.

#### ZAPOBIEGANIE I ZWALCZANIE ZAKAŻEŃ WZW C – NAPOTYKANE TRUDNOŚCI

W dochodzeniach epidemiologicznych oraz w zapobieganiu i zwalczaniu wzv C trudności przysparzały w przeszłości i obecnie następujące czynniki:

– długi okres okna serologicznego wynoszący, zależnie od serologicznego testu diagnostycznego stosowanego w przeszłości i obecnie, od kilku tygodni do kilku miesięcy, a nawet w przeszłości w pojedynczych przypadkach do roku;

– brak profilaktycznych preparatów szczepionkowych stosowanych osobom zdrowym dla czynnego uodpornienia i zapobiegania zakażeniu HCV oraz brak perspektyw na uzyskanie takich preparatów w najbliższych latach;

– brak immunoglobulin bądź innych preparatów do biernego uodpornienia przeciw zakażeniom HCV.

Pesymiści twierdzą, że opracowania, wyprodukowania i zastosowania preparatów do uodpornienia czynnego czyli szczepionek profilaktycznych oraz preparatów do uodpornienia biernego czyli immunoglobulin przeciw HCV można oczekiwać dopiero za kilka, a nawet kilkanaście lat. Optymiści przywiązują dużą wagę, jako do przysłowiowego światełka w tunelu, do szczepionek terapeutycznych badanych, a nawet stosowanych w ramach badań szczepionek terapeutycznych w leczeniu przewlekłych procesów chorobowych po zakażeniu HCV.

Pierwsze eksperymentalne badania szczepionki profilaktycznej u doświadczalnie zakażonych szympanów opisano w 1994 roku. Antygenem szczepionkowym były białka E1 i E2 otoczki wirusa. Zaszczepione zwierzęta ulegały jednak zakażeniu HCV. Kolejne próby immunoterapii podejmowano u szympanów z przewlekłym zakażeniem HCV. Immunizacja rekombinowanym białkiem E1 powodowała cofanie się zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie zwierząt, lecz HCV RNA był nadal wykrywany w krążeniu. Inne grupy badaczy podejmowały próby uodporniania wirusowym cDNA, co miało na celu pobudzenie odpowiedzi komórkowej. Opisana jest także inna strategia: najpierw jako pierwszą dawkę szczepionki podawano cDNA, kodujące zmodyfikowane białko otoczki E2, a następnie jako drugą dawkę szczepionki podawano rekombinowane białka otoczki HCV.

U części osób szczepionych z przewlekłym wzv C obniżyła się aktywność aminotransaminaz, nastąpiła poprawa histologiczna w postaci cofania się włóknienia tkanki wątrobowej, u części osób obraz kliniczny nie uległ zmianie i u części nastąpiło pogorszenie. Zanotowano też wzrost poziomu przeciwciał anti-E1 i wzrost reaktywności komórek T na białko E1 w testach *in vitro*. Obecnie trwają wielośrodkowe badania kliniczne tej szczepionki przygotowanej w zmodyfikowanej formie.

Szczepionka była dobrze tolerowana, niepożądane odczyny poszczepienne były mało nasilone, ograniczone zwłaszcza do odczynów miejscowych. W wyniku jej stosowania osobom z przewlekłym procesem wzw C obserwuje się wzmocnienie odporności humoralnej i komórkowej u chorych z przewlekłym procesem chorobowym, a zwłaszcza z marskością wątroby w wyniku zakażenia HCV. Należy zaznaczyć, że u chorych z tymi rozpoznaniem poziom przeciwciał jest na ogół niski, a odporność komórkowa bywa nawet niewykrywalna.

Jak podano wyżej, u chorych z przewlekłymi procesami w wyniku zakażenia HCV genotypu 1, po leczeniu szczepionką terapeutyczną uzyskano w niektórych badaniach stabilizację procesu chorobowego, a u około 38% szczepionych pacjentów nawet histologiczną poprawę. Nie stwierdzano spadku poziomu HCV-RNA. Obserwowano natomiast na ogół spadek poziomu enzymów wątrobowych we krwi zwłaszcza ALT (alaninowa aminotransferaza).

Wyniki badań skuteczności szczepionki terapeutycznej przeciwko wzw C wymagają podsumowania i sprecyzowania ostatecznej opinii. Leczenie tymi preparatami pacjentów przewlekle zakażonych HCV może mieć szansę konkurować z leczeniem pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, które jest kosztowne, długotrwałe (6-12 miesięcy) z towarzyszącymi nasilonymi objawami ubocznymi, dające pozytywne wyniki tylko u około 50% leczonych.

Wyniki badań nad tymi preparatami określone zostały przez głównego badacza tego problemu prof. dr *F. Nevensa* z belgijskiej firmy Innogenetics jako „efekt przeciwwłóknieniowy wątroby, pozwalający uzyskać zatrzymanie postępu choroby, w szczególności następstw przewlekłych u pacjentów z zawnoszonym procesem przewlekłym po zakażeniu HCV genotypem 1a i 1b”. Preparaty te nie znalazły jeszcze szerokiego zastosowania. Głównym ich mankamentem jest dotychczas brak skuteczności profilaktycznej zakażenia HCV ludzi zdrowych, mimo że charakter tych preparatów odpowiada preparatom do profilaktycznego uodparniania czynnego. Daje to jednak nadzieję na szybszą niż dotychczas sądzono możliwość uzyskania takich preparatów.

W związku z tym w najbliższym czasie zapobieganie i zwalczanie choroby polegać będzie na unieszkodliwianiu źródła zakażenia i przecięciu dróg szerzenia zachorowań, leczeniu pacjentów z przewlekłymi następstwami zakażenia HCV.

Kładzie się nacisk na:

- eliminację jako źródła zakażenia zakażonych osób z grup ryzyka, zwłaszcza spośród krwiodawców, dawców tkanek, nasienia itp.;
- przecięcie transmisji zakażeń od osób zakażonych do wrażliwych na zakażenie;
- zapobieganie przewlekłym następstwom zakażenia HCV.

Szczególną uwagę zwraca się na informowanie o istocie choroby i zapobieganiu zakażeniom HCV, pracowników i organizatorów ochrony zdrowia oraz ogółu ludności, a także osób z grup ryzyka oraz zakażonych HCV.

Zakażenia szerzą się drogą naruszenia ciągłości tkanek, zwłaszcza przez iniekcje i drogą krwi. Istnieje powszechna opinia, że zakażenia drogą seksualną oraz zakażenia rodzinne istnieją, lecz odgrywają w szerzeniu się HCV znacznie mniejszą rolę niż w szerzeniu HBV. Na podstawie niektórych danych można stwierdzić, że droga perinatalnego zakażenia jest coraz częściej uznawana za istotną drogę szerzenia się zakażenia HCV, a w niektórych ośrodkach u powyżej 30% badanych rodzin stwierdza się współistnienie zakażenia matek i ich dzieci. Najczęściej do zakażenia HCV dochodzi wśród personelu ochrony zdrowia i pacjentów leczonych w szpitalach. Osoby te stanowią około 60% wszystkich zakażeń

tym wirusem. Grupą wysokiego ryzyka zakażenia HCV jest personel ochrony zdrowia, zwłaszcza pracujący w oddziałach zabiegowych.

Zakażenie może być przenoszone przez każdy materiał biologiczny, zwłaszcza krew, lecz także mocz, ślina, płyn puchlinowy, wydzielina z pochwy, zwłaszcza materiał zawierający domieszki krwi. Środki zapobiegające zakażeniu personelu ochrony zdrowia to: ubrania ochronne z rękawiczkami gumowymi zmienianymi po każdym zabiegu, stosowanie maksymalnie sprzętu jednorazowego użytku, wyeliminowanie sterylizacji sprzętu medycznego przy użyciu sterylizatorów na suche powietrze, dokładne mycie i sterylizacja w autoklawach sprzętu wielokrotnego użytku, stosowanie leków w jednorazowych opakowaniach, zachowanie zgodne z zasadami aseptyki i antyseptyki podczas zabiegów takich jak np. hemodializa.

Do częstych zakażeń dochodzi też w środowiskach zamkniętych jak więzienia, jednostki wojskowe itp.

Z informacji dotyczących szerzenia się wzw C na Ukrainie wynika, że do najczęstszych zakażeń dochodzi wśród narkomanów, następnie wśród pacjentów leczonych w szpitalach, zwłaszcza wśród pacjentów hemodializowanych i z rozpoznaniem hemofilii, wśród pracowników ochrony zdrowia, zwłaszcza pracowników oddziałów intensywnej opieki medycznej, oddziałów zabiegowych, oddziałów hematologicznych, a także wśród pielęgniarek i sanitariuszy. Występują także zakażenia drogą seksualną zwłaszcza wśród prostytutek.

Europejskie Biuro Regionalne Światowej Organizacji Zdrowia szczególną wagę przywiązuje się do odpowiedniego postępowania ze sprzętem medycznym po ekspozycji na zakażenie oraz do innych form poekspozycyjnego postępowania. Jest to dziedzina, na którą dotychczas w ramach opracowywania metod profilaktyki chorób szerzących się drogą naruszania ciągłości tkanek, zwłaszcza zakażeń HBV, zwracano zbyt małą uwagę.

*W Magdzik*

## HEPATITIS C. THE MOST IMPORTANT EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

### SUMMARY

Hepatitis C, caused by HCV is one of 5 kinds of hepatitis, and one of 3 bloodborne hepatitis. The courses of disease in big part of infected HCV persons are with small or even with no symptoms, and big part of infected persons develop chronic hepatitis, cirrhosis or even hepatocelulare carcinoma.

Control of hepatitis C is concentrated on elimination of source of infection, cutting the ways of spreading, and on therapy of cases. Prophylactic vaccine, as well as immunoglobulin specific for disease to this time is unknown. Under the course of studies are therapeutic vaccines against HCV.

### PIŚMIENNICTWO

1. Andrejczyn M, Wasiliewa N, Gospodarski J. Wybrane aspekty epidemiologii zakażeń HCV na Ukrainie. *Przegl Epidemiol* 2005; 59: 499-501.
2. Crovari P, Kane M. Hepatitis C. *Viral Hepatitis* 11, 2 08.2000.
3. Houghton M, Abrigani S. Prospects for a vaccine against the hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436: 961-966.

4. Informacja internetowa: Innogenetics announces positive liver histology results of its hepatitis C therapeutic vaccine. 17 October 2002 [www.innogenetics.com](http://www.innogenetics.com). Contract Jean-Christophe Donck.
5. Juszczyk J. Hepatitis C. Warszawa 1994.
6. Magdzik W, Czarkowski M P. Stan zaszczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w Polsce do końca 2004 roku. *Przeegl Epidemiol* 2006; 60: 185-192.
7. Materiały ze spotkania ekspertów zapobiegania i zwalczania wzw C Światowej Organizacji Zdrowia w Genewie w dniach 13-14 maja 2002 roku.
8. Matylda-Radzewska A, Wysocki J. Przebieg zakażenia u dzieci oraz transmisje rodzinne wirusa C zapalenia wątroby. *Przeegl Epidemiol*. 2005; 59: 475-487.
9. Ślusarczyk J. Szczepionki terapeutyczne. W: *Wakcynologia*. Red. W Magdzik, D Naruszewicz-Lesiuk, A Zieliński. Wyd.2. Bielsko-Biała: alfa-medica press; 2007: 562-567.

Otrzymano: 29.05.2006 r.

**Adres autora:**

prof. dr hab. Med. Wiesław Magdzik  
ul. Chocimska 24  
00-791 Warszawa