

Wiesława Janaszek-Seydlitz, Bożena Bucholc, Aldona Wiatrzyk

POZIOM PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU A U OSÓB Z TERENU WARSZAWY

Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny
Kierownik Zakładu: Janusz Ślusarczyk

Od 2002 r. w Polsce obserwuje się bardzo niską endemiczność wirusowego zapalenia wątroby typu A (wzw typu A). Przegląd serologiczny przeprowadzony w grupie 895 osób w wieku 1-54 lata z terenu Warszawy wykazał, że odsetek osób uodpornionych na zakażenie wirusem HAV był zależny od wieku. Odsetek dzieci w wieku 1-4 lata, posiadających miano ochronne swoistych przeciwciał (≥ 20 mU/ml) wynosił 9,8%, u młodzieży wynosił około 20%, u młodych osób dorosłych w wieku 25-29 lat wynosił 33,3%, a u dorosłych powyżej 45 roku życia - ponad 68%.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu A, przegląd serologiczny, szczepienie
Key words: hepatitis A, serological survey, vaccination

WSTĘP

Wirusowe zapalenie wątroby typu A jest ostrą chorobą zakaźną, której czynnikiem etiologicznym jest wirus zapalenia wątroby typu A (HAV), należący do rodziny *Picornaviridae* rodzaju *Hepatitisvirus* (1 - 4).

HAV najczęściej szerzy się drogą pokarmową oraz drogą styczności z osobą zakażoną według modelu zakażenia oralno - fekalnego. Uważa się, że małe dzieci odgrywają ważną rolę w szerzeniu się zakażenia.

Przebieg choroby może być pełnoobjawowy, skąpoobjawowy lub bezobjawowy. Zazwyczaj wzw A przebiega łagodnie bez przewlekłych, organicznych następstw. Uważa się, że przypadki pełnoobjawowe stanowią zaledwie około 20% wszystkich zakażeń HAV (5). Chorzy w wieku powyżej 40 lat stanowią grupę o zwiększonym ryzyku wystąpienia pełnoobjawowej choroby.

Różne obszary świata charakteryzują się różnym stopniem endemiczności wzw A - od bardzo wysokiej i wysokiej, charakteryzujących się występowaniem największej liczby zakażeń wzw A u dzieci w wieku 5-15 lat i wczesnym naturalnym uodpornieniem populacji (>90% do 10 r.ż.), do endemiczności pośredniej i niskiej, w której obserwuje się stopnio-

we przesunięcie szczytu zachorowań na starsze grupy wieku i zmniejszanie odsetka osób naturalnie uodpornionych wśród dzieci i młodzieży (6 - 9). Zdecydowana większość osób, szczególnie dzieci, nabywa odporność drogą bezobjawowego zakażenia.

Wynikające z poprawy warunków sanitarnych i socjo-ekonomicznych, obniżenie liczby zachorowań na wzv A, prowadzi do stopniowego zaniku krążącego w środowisku wirusa i wzrostu odsetka osób wrażliwych na zakażenie HAV. Takie zmiany w epidemiologii wiążą się z poważnymi konsekwencjami ekonomicznymi, ponieważ choruje coraz więcej osób dorosłych, u których choroba charakteryzuje się zazwyczaj cięższym przebiegiem niż u dzieci. W niektórych krajach rozważa się zalecenie szczepienia przeciwko wzv A małych dzieci. Byłby to ważny element ochrony przed zakażeniem HAV młodzieży i osób dorosłych poprzez przerwanie transmisji HAV w środowisku.

Celem pracy była ocena stanu uodpornienia przeciw wzv A populacji osób w wieku 1-54 lat z terenu Warszawy i okolic w sytuacji bardzo niskiej endemiczności wzv A w kraju.

MATERIAŁ I METODY

Zbiór próbek surowic. Próbkki surowic krwi do przeglądu serologicznego w kierunku wzv typu A zbierane były w 2004/2005 r. w szpitalach na terenie Warszawy. Surowice pochodziły od osób hospitalizowanych na oddziałach urazowych, okulistycznych, chirurgicznych z rozpoznaniem chorób, które nie powinny mieć wpływu na obecność i poziom przeciwciał przeciw wzv typu A. Otrzymane ze szpitali próbki stanowiły resztki surowic pozostałe po badaniach diagnostycznych. Ogółem przebadano 895 próbek surowicy krwi osób w wieku 1-54 lat. W poszczególnych grupach wieku: 1-4; 5-9; 10-14; 15-19; 20-24; 25-29; 30-34; 35-39; 40-44 i 45+ lat zebrano po 80-95 próbek surowic. Próbkki surowic były zamrażane i przechowywane w temperaturze -20°C .

Oznaczanie poziomu swoistych przeciwciał anty-HAV. W próbkach surowic oznaczano poziom swoistych przeciwciał anty-HAV w klasie IgG metodą immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu zestawów handlowych firmy DiaSorin S.p.A., Włochy (kit ETI-AB-HAVK PLUS). Za ochronne uznano miano swoistych przeciwciał w klasie IgG wynoszące ≥ 20 mU/ml. Z uzyskanych wyników wyliczono odsetek osób z ochronnym poziomem przeciwciał w poszczególnych grupach wieku.

Dane epidemiologiczne. Dane o liczbie zachorowań na wzv typu A, zapadalności, liczbie zgonów i umieralności pochodzą z rocznych biuletynów „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” opracowanych i publikowanych przez Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny, na podstawie danych przekazywanych przez Wojewódzkie Stacje Sanitarно-Epidemiologiczne w formie sprawozdań dwutygodniowych, kwartalnych i rocznych. Dane dotyczące liczby i odsetka osób zaszczepionych przeciwko wzv typu A uzyskano z ukazujących się każdego roku biuletynów „Szczepienia ochronne w Polsce” opracowywanych i wydawanych przez Zakład Epidemiologii PZH oraz Departament Zdrowia Publicznego MZ.

WYNIKI

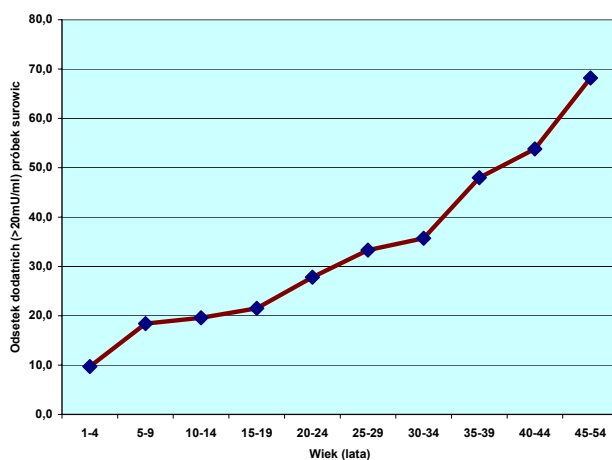
Przeгляд serologiczny przeprowadzony z użyciem próbek surowic od 895 osób w wieku 1-54 lata pochodzących z terenu Warszawy i okolic wykazał, że odsetek osób uodpornio-

nych na zakażenie wirusem HAV posiadających miana swoistych przeciwciał w surowicy $\geq 20\text{mU/ml}$ zależał od wieku. Dzieci w wieku 1-4 lata były chronione przed zakażeniem wzv A tylko w 9,8%, młodzież w około 20%, młode osoby dorosłe w wieku 25-29 lat w 33,3%, a dorośli powyżej 45 roku życia w ponad 68% (tab. I, ryc. 1). Zatem, występował bardzo wysoki odsetek dzieci, młodzieży oraz młodych osób dorosłych wrażliwych na zakażenie wzv A. Taka sytuacja stwarza niebezpieczeństwo wybuchu epidemii w przypadku zawleczenia choroby z krajów o wysokiej lub pośredniej endemiczności wzv A lub w czasie klęsk żywiołowych np. powodzi.

Tabela I. Odsetki surowic z ochronnym poziomem przeciwciał anti-HAV

Table I. Percentage of samples with positive level of anti-HAV antibodies

Grupa wiekowa (lata)	Liczba badanych próbek	Próbki surowic z mianem $\geq 20\text{ mU/ml}$	
		Liczba próbek	Odsetek próbek
1-4	92	9	9,7
5-9	86	16	18,4
10-14	87	17	19,6
15-19	86	19	21,5
20-24	90	26	27,8
25-29	99	31	33,3
30-34	89	33	35,7
35-39	80	38	48,0
40-44	91	47	53,8
45-54	95	62	68,2



Ryc. 1 Występowanie przeciwciał przeciw HAV w badanej populacji

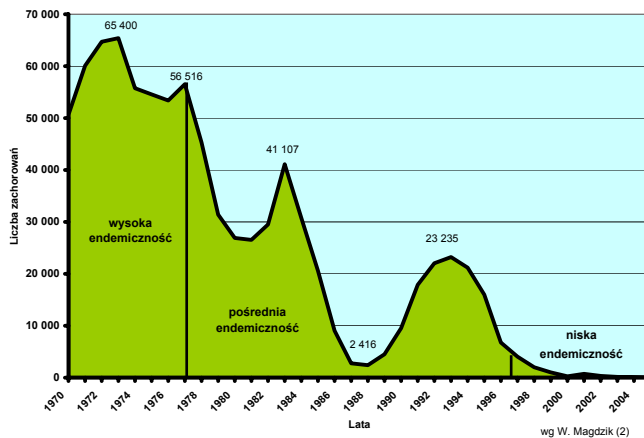
Fig. 1 Prevalence of hepatitis A antibodies in tested population

Opisana powyżej sytuacja jest wynikiem tego, że w ostatnich latach nastąpił w Polsce istotny spadek zachorowań na wzv A. W 2004 i 2005 r. zarejestrowano odpowiednio 95 i 54 przypadki wzv typu A. Zapadalność wyniosła w tych latach odpowiednio 0,25/100 000 i 0,18/100 000 mieszkańców (tab. II).

Tabela II. Wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w latach 1997-2005
 Table II. Hepatitis A in Poland in 1997-2005

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność na 100 000	Liczba zgonów	Umieralność na 100 000
1997	4 045	10.47	-	-
1998	2 011	5.20	3	0.008
1999	1 024	2.65	2	0.005
2000	262	0.68	2	0.005
2001	738	1.91	-	-
2002	338	0.88	-	-
2003	150	0.39	-	-
2004	95	0.25	-	-
2005	54	0.18	-	-

Polska znalazła się wśród krajów o bardzo niskiej endemiczności zachorowań na wzw A (ryc. 2). Od 2001 roku nie rejestrowano zgonów spowodowanych wirusowym zapaleniem wątroby typu A (tab. II).



Ryc. 2 Zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w latach 1970-2005
 Fig. 2 Number of hepatitis A cases in Poland in 1970-2005

Od 1996 r. szczepienie inaktywowaną szczepionką przeciwko wzw typu A jest zalecane w Polsce osobom wyjeżdżającym do krajów o wysokiej i pośredniej endemiczności zachorowań na wzw A, osobom zatrudnionym przy produkcji i dystrybucji żywności, osobom zajmującym się usuwaniem odpadów komunalnych i płynnych nieczystości oraz konserwatorom odnośnych urządzeń, a także dzieciom w wieku przedszkolnym i szkolnym oraz młodzieży, które nie chorowały na wzw A. Liczba osób zaszczepionych przeciwko wzw typu A powoli wzrasta w kolejnych latach (tab. III), ale jest zbyt niska, aby mieć wpływ na sytuację epidemiologiczną w kraju. Obecnie liczba osób zaszczepionych rocznie w Polsce wynosi około 1‰ ludności.

Tabela III. Liczba osób szczepionych przeciwko wzv A w Polsce w latach 1999-2006
 Table III. Numbers of vaccinated persons against hepatitis A in Poland, 1999-2006

Rok	Liczba osób szczepionych	Liczba osób szczepionych w grupach wieku			
		0-9	10-14	15-19	20+
1999	16 288	3 430	3 139	1 690	8 029
2000	14 304	1 966	2 329	1 211	8 798
2001	13 007	1 792	2 045	1 422	7 748
2002	23 225	3 439	5 074	2 387	12 325
2003	23 431	3 433	2 460	1 430	16 108
2004	31 258	7 382	2 467	1 520	19 889
2005	40 417	14 085	2 253	2 163	21 916
2006	40 002	13 838	1 899	1 897	22 368

DYSKUSJA

Zachorowania na wirusowe zapalenia wątroby (wzv) są zgłaszane i rejestrowane w Polsce od 1951 r., ale dopiero od 1997 r. zachorowania na wzv A są zgłaszane jako odrębna jednostka chorobowa. Do 1977 r. Polska należała do krajów o wysokiej endemiczności. Zapadalność na wzv A wahała się w tym okresie od 155/100 000 do 196/100 000 mieszkańców. Szczyt zachorowań rejestrowano wśród dzieci w wieku 7-9 lat. W wieku kilkunastu lat młodzież była uodporniona w odsetku > 90%. Około 90% osób uzyskiwało uodpornienie w wyniku bezobjawowego zakażenia.

W latach 1978-1997 wskutek polepszenia się warunków higienicznych i socjalno-bytowych notowano znaczny spadek zachorowań i zapadalności na wzv typu A. Obserwowana w tym czasie endemiczność pośrednia wzv A charakteryzowała się przesunięciem szczytu zachorowań na starsze dzieci i młodzież w wieku od 19 do 24 lat. Pojawiła się wyraźna okresowość zachorowań ze szczytem zachorowań występującym co 6-10 lat. Odnotowano większą liczbę zachorowań o cięższym przebiegu, ale bez przewlekłych, organicznych następstw chorobowych. Podobną sytuację obserwowano w innych krajach (6, 7, 10,11).

Począwszy od 1998 roku do chwili obecnej endemiczność wzv A w Polsce jest niska, a nawet bardzo niska (od 2002 r.). Szczyt liczby zachorowań i zapadalności przesunął się na grupę osób w wieku 25-29 lat. Przeprowadzone na przełomie 1996/1997 r. badania przesiewowe anty-HAV klasy IgG, wykonane wśród mieszkańców województwa warszawskiego wykazały, że w populacji osób w wieku 11-15 lat przeciwciała anty-HAV posiadało 8 % badanych, a w grupie 21-25 lat – 30% badanych (12). Badania przeprowadzone przez *M. Polz-Dacewicz* i wsp. wykazały, że pomiędzy rokiem 1990 a 1998/1999 odsetek osób uodpornionych przeciw wzv A obniżył się z 58,4% do 30,6% (13).

W Polsce w ostatnich latach obserwuje się bardzo niską liczbę zachorowań i niski wskaźnik zapadalności. Towarzyszy temu spadek odsetka osób uodpornionych.

W przedstawionym przeglądzie serologicznym wykazano, że odsetek osób na terenie Warszawy i okolic nieposiadających ochronnego poziomu przeciwciał wyniósł 90% wśród dzieci w wieku 1-4 lat oraz około 80% w grupie starszych dzieci i młodzieży w wieku do 15-19 lat. Tak duży odsetek osób wrażliwych na zakażenie wirusem wzv A w populacji stwarza niebezpieczeństwo epidemii w przypadku zawleczenia wzv A z krajów o wysokiej lub pośredniej endemiczności lub podczas klęsk żywiołowych, np. powodzi (14).

Obecnie, w nielicznych krajach zaleca się szczepienie małych dzieci przeciwko wzv A (5, 7, 15, 16, 17). Przyczyną tego jest fakt, że wzv A jest chorobą samoograniczającą się, względnie łagodną, niepowodującą u dzieci i młodzieży przewlekłych organicznych następstw chorobowych. Ponadto koszt szczepionki przeciwko wzv A jest wysoki. Jednak aby zapobiec epidemiom na terenach o wysokiej zapadalności na wzv A, niektóre kraje: Stany Zjednoczone (w 17 stanach), Hiszpania (w Katalonii), Włochy (w Puglii), Izrael wprowadziły program powszechnego szczepienia przeciwko wzv A.

W maju 2006 r Advisory Committee on Immunization Practices, CDC, na podstawie oceny sytuacji epidemiologicznej w wspomnianych wyżej stanach, w których wprowadzono szczepienie przeciwko wzv A oraz wyników analizy ekonomicznej kosztów i zysków, wprowadził w Stanach Zjednoczonych zmiany w zaleceniach dotyczących szczepień przeciwko wzv typu A. Obecnie zaleca się rutynowe szczepienia dzieci w wieku ≥ 1 roku życia na terenie wszystkich stanów (17).

Od 1996 r. dostępna jest inaktywowana formaldehydem szczepionka przeciwko wzv A przeznaczona dla dzieci i młodzieży oraz dla osób dorosłych. Jest to szczepionka bezpieczna, charakteryzująca się wysoką skutecznością (18, 19, 20).

W Polsce, jak wcześniej wspomniano, od 1996 r. szczepienia przeciwko wzv A są zalecane: dla dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym oraz młodzieży, które dotychczas nie chorowały na wzv A, dla osób podróżujących do regionów o wysokiej i pośredniej endemiczności wzv A, osób zatrudnionych przy produkcji i dystrybucji żywności, usuwaniu odpadów komunalnych i płynnych nieczystości oraz przy konserwacji urządzeń służących temu celowi. Odsetek osób zaszczepionych powoli zwiększa się, ale wciąż jest zbyt mały, aby w istotnym stopniu wpływać na sytuację epidemiologiczną wzv A. Biorąc pod uwagę bardzo wysoki odsetek osób nieuodpornionych w populacji, należy rozważyć zasadność rozszerzenia istniejących zaleceń także na dzieci w wieku powyżej 12 m.ż.

WNIOSKI

1. Spadek zachorowań na wzv typu A w Polsce prowadzi do stopniowego ograniczenia krążącego wirusa HAV i wzrostu odsetka osób wrażliwych na zakażenie w populacji.
2. Przegląd serologiczny wykazał wysoki odsetek osób wrażliwych na zakażenie wzv typu A wśród małych dzieci, młodzieży oraz młodych osób dorosłych.
3. Wprowadzenie szczepienia dzieci w wieku ≥ 12 miesięcy przeciwko wzv typu A może być ważnym mechanizmem ochraniającym dorosłych i młodzież przed zakażeniem HAV poprzez przerwanie transmisji wirusa HAV .

W Janaszek-Seydlitz, B Bucholc, A Wiatrzyk

PREVALENCE OF ANTI-HAV ANTIBODIES IN WARSAW POPULATION

SUMMARY

The result of serological survey that was carried out on 895 subjects of Warsaw population at age 1-54 years showed the high proportion of susceptible to hepatitis A infection. It was shown about 90% susceptible among children at age 1-4 years, and about 80% among older children and adolescents aged below 19 years.

The low endemicity of hepatitis A in Poland has been observed since 1997 and very low endemicity since 2002. Only 54 hepatitis A cases were reported in 2005. The morbidity was 0.18 per 100,000 inhabitants. Vaccination against hepatitis A by inactivated vaccine is recommended in Poland for travelers to regions that have high or intermediate endemicity of hepatitis A, for people whose employment includes production or distribution of food as well as for children and adolescents.

Prevalence high proportion of susceptibles in population suggests the need of verification of the present recommendations for hepatitis A vaccination.

PIŚMIENNICTWO

1. Feinstone S, Gut I. Hepatitis A Vaccine. In: Vaccines, red. Plotkin S, Orenstein W. 3rd ed. 1999: 650-672.
2. Magdzik W. Wirusowe zapalenie wątroby typu A (wzw A). Stan wiedzy i działalności praktycznej w zakresie zapobiegania i zwalczania zachorowań, Warszawa, SmithKline Beecham 2005.
3. Magdzik W. Wirusowe zapalenie wątroby typu A (wzw A) w: Choroby zakaźne i pasożytnicze, epidemiologia i profilaktyka, red. Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A. Bielsko-Biała α -medica press, 2004: 301-5.
4. Carrilho FJ, Mendes Clemente C, Silva LC. Epidemiology of hepatitis A and E virus infection in Brasil. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28(3): 118-25.
5. Cianciara J. Hepatitis A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. *Vaccine* 2000; Suppl 1: S68-S70.
6. Chlabek R, Cecetkova B, Smetana J, i in. Seroprevalence of antibodies against hepatitis A virus and hepatitis B virus in nonvaccinated adult population over 40 years of age. *Epidemiol Microbiol Immunol* 2006; 55 (3): 99-104.
7. Jacobsen K, Koopman J. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect* 2004; 132 (6): 1005-22.
8. Magdzik W, Czarkowski MP. Zmiany w endemiczności wirusowego zapalenia wątroby typu A (wzw typu A) w Polsce. *Przeegl Epidemiol* 2004; 58: 3-8.
9. Magdzik W. Wirusowe zapalenie wątroby. W: Choroby zakaźne i ich zwalczanie na ziemiach polskich w XX wieku. Red. Kostrzewski J, Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D. Warszawa, Wyd. Lek. PZWL, 2001.
10. Kang J, Lee K, Kim C, i in. Changing hepatitis A epidemiology and the need for vaccination in Korea. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004; 22 (4): 237-42.
11. Poland G. Evaluating existing recommendations for hepatitis A nad B vaccination. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 10A: 16S-20S.
12. Cianciara J, Gładysz A, Juszczak J, i in. Próba oceny sytuacji epidemicznej zakażeń HAV w Polsce – wyniki badań przesiewowych anty-HAV klasy IgG. W: *Hepatitis A*. Compendium, red. J. Juszczak, Warszawa: Wyd. SKB, 1997: 29-35.
13. Polz-Dacewicz M, Policzkiewicz P, Badach Z. Changing epidemiology of hepatitis A virus infection – a comparative study in Central Eastern Poland (1990-1999). *Med Sci Monit* 2000; 6 (5): 989-993.
14. Jong E. United States epidemiology of hepatitis A: influenced by immigrants visiting friends and relatives in Mexico? *Am J Med* 2005; 118 Suppl 10A: 50S-57S.
15. Walsey A, Miller J, Finelli M. Surveillance for acute viral hepatitis United States, 2005. *MMWR* 2007; 56 (SS03): 1-24.
16. CDC. Hepatitis A vaccination coverage among children aged 24-35 months – United States 2004-2005. *MMWR*, 2007; 56 (27): 678-681.
17. Fiore A, Wasley A, Bell B. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. *MMWR* 2006; 55 (RR07): 1-23.

18. Juszczak J. Postępy badań nad wirusem zapalenia wątroby. Przegl Epidemiol. 1994; 48: 391-401.
19. Innis B, Smitbhan R, Kunasol P i in. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA 1994; 271: 1328-34.
20. Black S, Shinefield H, Hansen J i in. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merc) in children and adults. Vaccine 2004; 22: 766-72.

Autorzy składają podziękowanie profesorowi Wiesławowi Magdzikowi za cenne uwagi podczas realizacji niniejszej pracy.

Otrzymano: 29.08.2007 r.

Adres autorki:

Doc. Dr hab. Wiesława Janaszek-Seydlitz
Zakład Badania Surowic i Szczepionek
Państwowy Zakład Higieny
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
tel/fax 0:-22 5421368; e-mail: w.janaszek@pzh.gov.pl