

¹Jerzy Windyga, ²Piotr Grabarczyk, ¹Ewa Stefańska, ¹Anna Buczma,
³Andrzej Bogusław Szczepanik, ⁴Anna Klukowska, ²Maria Mikulska,
²Joanna Medyńska, ²Ewa Brojer

CZĘSTOŚĆ ZAKAŻEŃ HCV, HBV I HIV U CHORYCH NA CIĘŻKĄ HEMOFILIJĘ W POLSCE: PORÓWNANIE CHORYCH URODZONYCH PRZED I PO 1991 ROKU*

¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych

Kierownik: Jerzy Windyga

²Zakład Immunologii Hematologicznej i Transfuzjologicznej

Kierownik: Ewa Brojer

³Klinika Chirurgii Ogólnej i Hematologicznej

Kierownik: Andrzej B. Szczepanik

Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁴Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Warszawie

Kierownik: Michał Matysiak

Chorzy na hemofilię należeli w przeszłości do grupy dużego ryzyka zakażenia wirusami przenoszonymi przez krew i produkty krwiopochodne. W obecnej pracy przedstawiono wyniki badania markerów zakażenia wirusami HCV, HBV i HIV u 213 chorych na ciężką hemofilię, których podzielono na dwie grupy wiekowe (urodzonych przed i po 1991 r.), różniące się sposobem leczenia krwawień.

Słowa kluczowe: hemofilia, HCV, HBV, HIV, Polska

Key words: haemophilia, HCV, HBV, HIV, Poland

WSTĘP

Do początku lat 90. XX wieku leczenie krwawień u chorych na hemofilię w Polsce opierało się na stosowaniu krioprecypitatu i świeżo mrożonego osocza (FFP) – preparatów krwi, które nie są poddawane żadnym procedurom inaktywacji cząstek zakaźnych (1). Z początkiem lat 90. preparaty te zaczęto zastępować przez – wytwarzane z ludzkiego

* Praca finansowana ze środków na naukę w latach 2005-2008 jako projekt badawczy - MNiSW 2P05D 053 28

osocza – liofilizowane koncentraty czynników krzepnięcia (CFC). W toku produkcji są one poddawane procedurom eliminującym (ultrafiltracja) lub niszczącym (ogrzewanie, metoda *solvent/detergent*) wirusy przenoszone przez krew. Od 1995 r. praktycznie wszyscy chorzy na ciężką hemofilię w Polsce otrzymują w leczeniu substytucyjnym wyłącznie CFC.

Pierwszym markerem wirusowym, jaki zaczęto badać u dawców krwi w Polsce był antygen powierzchniowy *s* wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) (1972 r.). Badanie dawców krwi na obecność przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (anty-HIV) i przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (anty-HCV) zainicjowano, odpowiednio w 1986 i w 1991 r. Od 2002 r. każdego dawcę krwi w Polsce poddaje się badaniu na obecność materiału genetycznego HCV (RNA) (2, 3, 4), a od 2005 r. również HBV (DNA) i HIV (RNA) (5).

Celem obecnego badania jest określenie częstości wykrywania markerów zakażeń HCV, HBV i HIV w grupie chorych na ciężką hemofilię w Polsce oraz analiza związku zakażeń tymi wirusami z wiekiem pacjentów, a co za tym idzie, ze sposobem leczenia substytucyjnego.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto chorych na ciężką postać hemofilii A i B, u których aktywność czynnika krzepnięcia, odpowiednio VIII (cz. VIII) i IX (cz. IX) wynosiła <1% normy. Pacjentów włączonych do badania podzielono na dwie grupy. W grupie 1 znalazło się 172 pacjentów urodzonych w latach 1935 – 1990, zaś grupę 2 stanowiło 41 chorych urodzonych w latach 1991 – 2002. W chwili badania wiek pacjentów grupy 1 wahał się od 15 do 70 lat ($35,3 \pm 11,6$; mediana 33), zaś wiek pacjentów grupy 2 wynosił 4 – 15 lat ($10,3 \pm 3,0$; mediana 11). W wywiadach z pacjentami zebrano informacje na temat: wieku w chwili rozpoczęcia leczenia substytucyjnego hemofilii, rodzaju stosowanych preparatów krwiopochodnych, czasu ekspozycji na preparaty krwiopochodne niepoddawane żadnym procedurom inaktywacji wirusów, przebytego szczepienia przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B, przebycia ostrego wirusowego zapalenia wątroby (wzw) oraz przebytych zabiegów operacyjnych.

U wszystkich pacjentów sprawdzono obecność następujących markerów wirusowych: anty-HCV (Nanbase C-96, 3.0 General Biological Corporation lub Ortho 3.0 Elisa Test System with Enhanced SAVE lub Innotest HCV Ab, Innogenetics), HBsAg (Hepanostika HBsAg Uni-Form II, Biomerieux) oraz anty-HIV1/2 i antygen p 24 (Detect HIV, TMIV4, Adaltis lub Vironostika HIV Uni-Form II Ag/Ab, Biomerieux). RNA HCV wykrywano u pacjentów metodą *rt-nested* PCR (Versant HCV Genotype Assay LiPA, Bayer HealthCare). W przypadku uzyskania wyniku pozytywnego badania kontynuowano metodą hybrydyzacji w celu określenia genotypu wirusa. U 75 pacjentów grupy 1 i u 35 grupy 2, dodatkowo oznaczono obecność przeciwciał przeciwko antygenowi *c* wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBc) w klasie IgG (Monolisa anti-HBc Plus, Biorad).

Projekt badania został pozytywnie zaopiniowany przez Komisję Bioetyczną Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w Warszawie, a pobranie krwi było w każdym przypadku poprzedzone podpisaniem przez pacjenta lub opiekuna prawnego świadomej zgody na udział w badaniu. Pacjenci włączeni do badania pochodzili z różnych regionów Polski. Krew pobierano w latach 2004–2006 w Zakładzie Hemostazy i Zakrzepic IHIT i w Oddziale Hematologii Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Warszawie.

WYNIKI

W tabeli I przedstawiono charakterystykę obu grup pacjentów. Nie analizowano oddzielnie chorych na hemofilię A i hemofilię B, ponieważ zanim wprowadzono do Polski importowane CFC, leczenie substytucyjne opierało się przede wszystkim na transfuzjach polskiego FFP (w hemofilii A i B) i polskiego krioprecypitatu (w hemofilii A). Do 1991 r. u dawców krwi w Polsce nie badano markerów zakażenia wirusem HCV, dlatego należy założyć, że każdy chory na hemofilię, który otrzymywał transfuzje krwi i/lub krioprecypitatu i/lub FFP przed 1991 r. był zagrożony zakażeniem tym wirusem. Szczepieniu przeciwko HBV zostało poddanych 69 pacjentów (40,1%) grupy 1 i wszyscy chorzy grupy 2. Większość pacjentów grupy 1 została po raz pierwszy zaszczepiona przeciwko HBV w latach 90. XX wieku.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów

Table I. Patients' characteristics

Parametr	Grupa 1 n = 172	Grupa 2 n = 41
Rok urodzenia, zakres	1935-1990	1991-2002
Wiek (lata) – zakres (średnia±SD); mediana	15-70 (35,3±11,6); 33	4-15 (10,3±3,0); 11
Wiek rozpoczęcia leczenia substytucyjnego (lata) – zakres (średnia±SD); mediana	1-54 (3,6±5,9); 2	1-4 (2,3±0,6); 1
Liczba pacjentów, którzy otrzymali preparaty nieinaktywowane* przed 1991 r.	168 (97,7%)	0
Liczba pacjentów, którzy otrzymali preparaty nieinaktywowane* po 1991 r.	169 (98,3%)	20 (48,8%)
Czas ekspozycji na preparaty nieinaktywowane* przed 1991 r. (lata) – zakres (średnia±SD); mediana	0-46 (17,9±10,2); 18	ND
Liczba pacjentów, którzy otrzymali wyłącznie preparaty inaktywowane	3 (1,7%)	21 (51,2%)
Liczba pacjentów zaszczepionych przeciwko wzw typu B	69 (40,1%)	41 (100%)
Liczba pacjentów, którzy przebyli ostre wzw	13 (7,6%)	0
Liczba pacjentów, którzy przebyli operacje chirurgiczne	101 (58,7%)	22 (53,7)

*) preparaty nieinaktywowane – preparaty krwiopochodne niepoddawane w toku produkcji żadnym procedurom inaktywacji wirusów

wzw – wirusowe zapalenie wątroby

ND – nie dotyczy, SD – odchylenie standardowe

Tabela II przedstawia wyniki oznaczeń markerów wirusowych w obu grupach osób chorych na hemofilię. U prawie wszystkich (za wyjątkiem 9) chorych z grupy 1 wykryto anty-HCV (95%). RNA HCV stwierdzono w 133 przypadkach, co stanowi 77,3% całej grupy, a 81,6% chorych z przeciwciałami. U osób zakażonych dominował genotyp 1b HCV

wykryty u 78 chorych (58,6%); genotyp 3a stwierdzono u 36 pacjentów (27%), a genotyp 1a występował w 4 przypadkach (3%). U 3 chorych (2%) wykryto genotyp 4c/4d, zaś u pojedynczych pacjentów (0,7%) identyfikowano genotypy 1, 2, 2b, 4, 5a i 1b/4a. O ile HBsAg wykryto u 8,7% pacjentów grupy 1, to przeciwciała anti-HBc, świadczące o przebytych zakażeniu/kontaktach wirusem HBV, stwierdzono w 68% przypadków tej grupy. W grupie 2 tylko u jednego chorego (2,4%), urodzonego w 1991 r. wykryto anti-HCV i RNA HCV, zaś w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności markerów HBV lub HIV. Wirusem HIV zakażony był jeden pacjent grupy 1, który na przełomie lat 70. i 80. XX wieku przyjmował importowany koncentrat cz. VIII.

Tabela II. Markery zakażeń wirusowych u chorych na hemofilie grupy 1 i 2

Table II. Viral markers in haemophiliacs of group 1 and 2

Marker zakażenia	Liczba (%) chorych z markerem zakażenia	
	Grupa 1 n = 172	Grupa 2 n = 41
Anty-HCV	163 (95%)	1 (2,4%)
RNA HCV	133 (77,3%)	1 (2,4%)
HBsAg	15 (8,7%)	0
Anty-HBc*	51* (68%)	0*
Anty-HIV	1 (0,6%)	0
W tym:		
RNA HCV + HBsAg	10 (5,8%)	0
Anty-HIV + HBsAg	1 (0,6%)	0

anty-HCV – przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; RNA HCV – kwas rybonukleinowy HCV; HBsAg – antygen „s” wirusa zapalenia wątroby typu B; anty-HBc – przeciwciała przeciwko antygenowi „c” wirusowi zapalenia wątroby typu B; anty-HIV – przeciwciała przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności

*) anty-HBc oznaczono u 75 pacjentów grupy 1 i 35 pacjentów grupy 2

W tabelach III i IV przedstawiono wyniki analizy czynników ryzyka zakażenia wirusami przenoszonymi przez krew u pacjentów urodzonych przed 1991 r., u których potwierdzono bądź wykluczono obecność markerów zakażenia HCV i HBV. Mediana wieku i czasu ekspozycji na nieaktywne preparaty krwi była wyższa w grupie pacjentów RNA HCV (+), w porównaniu do pacjentów RNA HCV (-) (tabela III). Z kolei chorzy z obecnymi przeciwciałami anti-HBc (w tym HBsAg pozytywni) byli starsi i dłużej ekspozowani na nieaktywne preparaty krwiopochodne niż pacjenci anti-HBc (-) (tabela IV).

Tabela III. Analiza czynników ryzyka zakażenia wirusem HCV u 172 chorych na hemofilię, urodzonych przed 1991 r*.

Table III. Analysis of risk factors of HCV infection in 172 haemophilia patients born before 1991

Parametr	Anty-HCV(-) RNA HCV (-)	Anty-HCV(+) RNA HCV(-)	Anty-HCV(+) RNA HCV (+)
	n=9	n=30	n=133
Wiek (lata) – zakres (średnia±SD); mediana	15-54 (27±12,4); 23	21-52 (28,6±7,4); 26,5	19-70 (37,3±11,5); 35
Wiek w chwili pierwszej ekspozycji na nieinaktywowany preparat** (lata) - zakres (średnia±SD); mediana	1-12 (4±3,5); 4	1-5 (2±1,2); 2	1-28 (3,7±5,2); 2
Liczba lat ekspozycji na nieinaktywowane preparaty** przed 1991 r. (lata) – zakres (średnia±SD); mediana	0-39 (10,4±13,3); 5	6-39 (16,1±7,5); 14	7-50 (23,7±10,1); 22
Liczba pacjentów, którzy przebyli operacje chirurgiczne	3(33%)	16 (53%)	81 (61%)
Liczba pacjentów z obecnym HBsAg	1 (11%)	4 (13%)	10 (7,5%)
Liczba pacjentów, którzy przebyli ostre wzw	0 (0%)	1 (3,3%)	11 (8.2%)

wzw – wirusowe zapalenie wątroby; SD – odchylenie standardowe

anty-HCV – przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; RNA HCV – kwas rybonukleinowy HCV; HBsAg – antygen „s” wirusa zapalenia wątroby typu B

*) 1991 r. – wprowadzenie badań przesiewowych dawców krwi na obecność anty-HCV **) preparaty nieinaktywowane – preparaty krwiopochodne niepoddawane w toku produkcji żadnym procedurom inaktywacji wirusów

DYSKUSJA

Obecne badanie wykazało, że 163 spośród 172 (95%) polskich chorych na ciężką hemofilię, którzy przed 1991 r. otrzymywali dożylnie infuzje osocza świeżo mrożonego, krioprecypitatu i krwi zostało zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C. Ponieważ 30 spośród 163 zakażonych pacjentów (23%) spontanicznie wyeliminowało RNA HCV, obecnie zakażonych pozostaje 77,3% chorych z tej grupy. Jeśli przyjąć, że podobny odsetek chorych na ciężką hemofilię jest zakażony w skali całego kraju, to łącznie liczba nosicieli HCV w tej grupie pacjentów w Polsce sięga 1000 (6). Wyniki naszego badania wskazują, że wraz z wydłużaniem czasu stosowania nieinaktywowanych preparatów krwi przed 1991 r., wzrastało ryzyko zakażenia HCV (tabela III). Nie znaleziono natomiast związku między wiekiem pacjenta w chwili pierwszej ekspozycji na nieinaktywowany preparat a obecnością RNA HCV i przeciwciał anty-HCV. Dystrybucja genotypów HCV wśród chorych na hemo-

Tabela IV. Analiza czynników ryzyka zakażenia wirusem HBV u 75 chorych na hemofilię, urodzonych przed 1991 r.

Table IV. Analysis of risk factors of HBV infection in 75 haemophilia patients born before 1991

Parametr	HBsAg (-) Anty-HBc (-)	HBsAg (-) Anty-HBc (+)	HBsAg (+)
	n=24	n=43	n=8
Wiek (lata) – zakres (średnia±SD); mediana	16-63 (31,8±12,3); 27	21-61 (39,7±11,1); 40	21-51 (34±10,1); 31,5
Liczba pacjentów, którzy otrzymali nieinaktywowane preparaty* przed 1972 r.**	7 (29%)	25 (58%)	3 (38%)
Wiek w chwili pierwszej ekspozycji na nieinaktywowany preparat (lata) - zakres (średnia±SD); mediana	1-13 (2,7±2,9); 1	1-28 (4,4±6,3); 1	1-5 (2,3±1,4); 2
Liczba lat ekspozycji na nieinaktywowane preparaty* (lata) – zakres (średnia±SD); mediana	0-44 (18,7±10,4); 15	9-50 (26,4±9,6); 29	11-39 (21,1±9,7); 20,5
Liczba pacjentów, którzy przebyli operacje chirurgiczne	16 (67%)	27 (63%)	6 (75%)
Liczba pacjentów z obecnym RNA HCV	19 (79%)	34 (79%)	5 (63%)
Liczba pacjentów, którzy przebyli ostre wzw	1 (4,2%)	2 (4,7%)	1 (13%)

wzw – wirusowe zapalenie wątroby, SD – odchylenie standardowe, HBsAg – antygen „s” wirusa zapalenia wątroby typu B, anty-HBc – przeciwciała przeciwko antygenowi „c” wirusa zapalenia wątroby typu B, RNA HCV – kwas rybonukleinowy HCV

*) preparaty nieinaktywowane – preparaty krwiopochodne nie poddawane w toku produkcji żadnym procedurom inaktywacji wirusów

**) 1972 r. – wprowadzenie badań przesiewowych dawców krwi na obecność HBsAg

filię nie jest taka sama jak wśród polskich dawców krwi. U krwiodawców z przeciwciałami anti-HCV analizy genotypów wirusa rozpoczęto na początku lat 90. U około 75% dawców identyfikowano genotyp 1b, a u około 15% genotyp 3a (7, 8). Biorąc pod uwagę te wyniki należy uznać, że chorzy na hemofilię, którzy ulegli zakażeniu przed wprowadzeniem badań przeglądowych anti-HCV byli ekspozycyjni na oba te genotypy. Trudno jest odpowiedzieć na pytanie, dlaczego po wielu latach od ekspozycji u części chorych wykrywa się genotyp 1b, a u innych genotyp 3a i dlaczego u żadnego z chorych nie wykazano obecności obydwu genotypów.

Ciekawą grupę stanowią chorzy z przeciwciałami anti-HCV, którzy zdołali wyeliminować RNA HCV. Zdolność do eliminacji RNA HCV wydaje się zależeć zarówno od czynników endogennych, przede wszystkim sprawności układu immunologicznego osoby zakażonej, jak i egzogennych, np. poziomu wiremii w chwili zakażenia (9, 10, 11). We-

dług części autorów, największe szanse na eliminację RNA HCV mają pacjenci zakażeni w pierwszych 2-3 latach życia (12).

Decydujące znaczenie dla ograniczenia przenoszenia HCV wśród chorych na hemofilię w Polsce miało wprowadzenie w 1991 r. badań przesiewowych dawców krwi na obecność anty-HCV. Wśród pacjentów z hemofilią urodzonych w 1991 r. i później, tylko w jednym przypadku wykryto RNA HCV. Pacjent ten otrzymywał dożylnie przetoczenia krioprecypitatu w 1991 r., najprawdopodobniej uzyskanego przed wprowadzeniem badań przesiewowych dawców na obecność anty-HCV. Powszechne zastąpienie osocza i krioprecypitatu przez liofilizowane koncentraty czynników krzepnięcia krwi poddawane procedurom inaktywacji wirusów w 1995 r., stanowiło kolejny – i co podkreślają wyniki obecnego badania – skuteczny krok w kierunku podniesienia bezpieczeństwa leczenia substytucyjnego hemofilii w Polsce.

Inaczej przedstawia się epidemiologia zakażenia HBV wśród chorych na ciężką hemofilię w Polsce. Aktualne zakażenie wirusem HBV, manifestujące się obecnością antygenu HBs, wykryto u niespełna 9% chorych (tab. II). Z drugiej strony, przeciwciała anty-HBc, świadczące o przebytych zakażeniu/ekspozycji na HBV wykryto u blisko 70% pacjentów grupy 1 i u żadnego chorego grupy 2. Mniejszą częstość wykrywania markerów zakażenia tym wirusem można tłumaczyć objęciem dawców krwi badaniem na obecność HBsAg już w 1972 r., ale przede wszystkim wprowadzeniem obowiązkowych szczepień ochronnych w 1993 r. oraz upowszechnieniem stosowania CFC. Jednak, mimo odsuwania dawców zakażonych HBV 20 lat wcześniej niż tych zakażonych HCV, większość chorych była ekspozowana na zakażenie HBV. Dlatego wydaje się, że o ile głównym źródłem zakażenia chorych na hemofilię wirusem zapalenia wątroby typu C były nieinaktywowane preparaty krwi, to HBV (w erze przed obowiązkowymi szczepieniami) szerzył się inną drogą np. poprzez zakażony sprzęt medyczny.

Częstość zakażeń HCV i HBV wśród chorych na hemofilię w krajach Europy Zachodniej i w USA jest zbliżona do częstości tych zakażeń w Polsce. *Troisi* i wsp. (13), przeprowadzając badanie w początkach lat 90. XX wieku wykryli HBsAg u 12%, zaś anty-HCV u 96% chorych na hemofilię w USA. Badacze holenderscy oszacowali częstość zakażenia HCV wśród chorych na hemofilię w swoim kraju, którzy byli leczeni substytucyjnie przed 1992 r. na 68% (14). Z kolei częstość zakażeń HCV u chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne w Finlandii wynosiła w 2001 r. 51% (15).

Należy podkreślić, że w Polsce w przeciwieństwie do krajów Europy Zachodniej i USA częstość występowania zakażenia HIV jest wielokrotnie niższa (poza pojedynczymi przypadkami nie stanowi istotnego problemu). Ponieważ w latach 70. i 80. XX wieku, w wysoko uprzemysłowionych krajach leczenie substytucyjne hemofilii polegało na stosowaniu liofilizowanych koncentratów, uzyskiwanych z puli osocza pobranego od kilku tysięcy dawców i niepoddawanych żadnym procedurom inaktywacji wirusów, od 50 do 100% chorych na ciężką hemofilię w tych krajach zostało zakażonych HIV (16). W Polsce w tym czasie stosowano FFP i krioprecypitat, z których nie tworzonej wspólnej puli służącej do leczenia wielu chorych. Stosowanie preparatów krwiopochodnych od pojedynczych dawców nie uchroniło polskich pacjentów z hemofilią przed zakażeniem HCV, ale ograniczyło szerzenie się HIV. Obecnie w Europie Zachodniej, w USA i w Kanadzie większość chorych na hemofilię otrzymuje koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia, wytwarzanych metodami

inżynierii genetycznej (17). Uważa się, że stosowanie takich koncentratów praktycznie nie jest obciążone ryzykiem przeniesienia cząstek zakaźnych.

WNIOSKI

1. Badania przesiewowe dawców krwi na obecność markerów HBV, HCV i HIV, obowiązkowe szczepienia przeciwko HBV i zastąpienie świeżo mrożonego osocza i krioprecypitatu przez liofilizowane koncentraty czynników krzepnięcia poddawane procedurom inaktywacji wirusów miały decydujące znaczenie dla podniesienia bezpieczeństwa leczenia substytucyjnego hemofilii w Polsce.
2. Przez interpolację danych można przyjąć, że w całej Polsce około 1000 chorych na hemofilię jest zakażonych HCV i wymaga oceny pod kątem możliwości zastosowania leczenia przeciwwirusowego.

J Windyga, P Grabarczyk, E Stefańska, A Buczma, A B Szczepanik, A Klukowska, M Mikulska, J Medyńska, E Brojer

PREVALENCE OF HCV, HBV AND HIV INFECTIONS AMONG SEVERE POLISH HAEMOPHILIACS

SUMMARY

In the past, haemophilia replacement therapy was based on fresh frozen plasma, cryoprecipitate and blood transfusions – i.e. preparates not subjected to any viral inactivation methods. The aim of the present study was to assess the prevalence of HCV, HBV and HIV infections among Polish haemophiliacs. Material and methods. Severe haemophilia patients were divided into two age groups according to the type of replacement therapy used in the past: group 1 – 172 patients born 1935-1990, group 2 – 41 patients born 1991-2002. The following viral markers were tested: anti-HCV, RNA HCV (if needed – virus genotype), HBsAg and anti-HIV. In 75 patients / group 1 and 41 / group 2, anti-HBc presence was determined. Results. In group 1, 95% of patients were anti-HCV positive and in 77.3% RNA HCV was detected. The most prevalent was 1b genotype (58.6%) followed by 3a (27%). HBsAg was found in 8.7% cases of group 1. Anti-HCV antibodies were detected in 51 of 75 (68%) patients of this group. One patient was anti-HIV positive. In only one patient of group 2 (2.4%) viral markers were detected (anti-HCV and RNA HCV). Conclusion. Nowadays, the risk of HCV, HBV and HIV infection in Polish severe haemophiliacs is very low.

PIŚMIENNICTWO

1. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, Juszynski A, Wozniak D, Strzelecki O, Szczepanik AB. Haemophilia in Poland. *Haemophilia* 2006; 12: 52-57.
2. Brojer E, Łętowska M, Gronowska A, Kubicka-Russel D, Liszewski G, Grabarczyk P, Mesyńska J, Mikulska M, Głóskowska-Moraczewska Z, Sabliński J. Rozpoznanie wczesnego etapu zakażenia HCV u dawców krwi poprzez badanie RNA HCV- nowe wyzwanie dla transfuzjologii i hepatologii. *Pol Merk Lek* 2004; 17: 321-325.
3. Brojer E, Letowska M, Gronowska A. Nucleic acid testing for virus screening in Polish blood donors. *Transfus Med* 2004; 14 (1): 79-80.

4. Brojer E. Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology in Poland. *Vox Sang* 2005; 89: 267-268.
5. Brojer E, Grabarczyk P, Liszewski G, Mikulska M, Allain J-P, Letowska M, and the Polish Blood Transfusion Service Viral Study Group. Characterization of HBV DNA positive/HBsAg negative blood donors identified in the Polish NAT screening program. *Hepatology* 2006; 44: 1666-74.
6. Windyga J, Łopaciuk S, Stefańska E, Klukowska A. Hemofilia i pokrewne skazy krwotoczne w Polsce. *Pol Arch Med Wew* 2004; 112: 1197-1202.
7. Brojer E, Głowska-Moraczewska Z, Kacperska E, Medyńska J, Cianciara J, Juszczak J, Łoch T, Flieger J, Seyfried H. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in blood donors and patients with chronic hepatitis C. *Vox Sang*, 1996; 71: 51-54
8. Brojer E, Gronowska A, Medyńska J, Grabarczyk P, Mikulska M, Letowska M, Kryczka W, Gietka A. The hepatitis C virus genotype and subtype frequency in hepatitis C virus RNA-positive, hepatitis C virus antibody-negative blood donors identified in the nucleic acid test screening program in Poland. *Transfusion* 2004; 44: 1706-1710.
9. Posthouwer D, Wolters VM, Fischer K, Houwen RHJ, van den Berg HM, Mauser-Bunschoten EP. Hepatitis C infection in children with haemophilia: a pilot study. *Haemophilia* 2004; 10: 722-726.
10. Eyster ME, Sanders J, Goedert JJ. Viral clearance occurs very early during the natural resolution of hepatitis C virus infection in persons with haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 75-80.
11. Zhang M, Rosenberg PS, Brown DL, Preiss L, Konkle BA, Eyster ME, Goedert JJ. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with hemophilia. *Blood* 2006; 107: 892-897.
12. Di Marco V, Bronte F. HCV clearance among haemophiliacs and beta-thalassaemics. *Gastroenterology* 2007; 132: 1634.
13. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, Contant C, Gill J, Ragni M, Parmley R, Sexauer C, Gomperts E, Buchanan G, Schwartz B, Adair S, Fields H. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood* 1993; 81: 412-418.
14. Posthouwer D, Plug I, van der Bom JG, Fischer K, Rosendaal FR, Mauser-Bunschoten EP. Hepatitis C infection among Dutch haemophilia patients: a nationwide cross-sectional study of prevalence and antiviral treatment. *Haemophilia* 2005; 11: 270-275.
15. Ebeling F, Rasi V, Laitinen H, Krusius T. Viral markers and use of factor products among Finnish patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2001; 7: 42-46.
16. Evatt BL. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982-1984. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2295-2301.
17. Manno CS. The promise of third-generation recombinant therapy and gene therapy. *Semin Hematol* 2003; 40 (suppl 3): 23-28.

Otrzymano : 8.01.2008 r.

Adres autora:

Dr med. Jerzy Windyga
Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
Ul. I. Gandhi 14
02-776 Warszawa
tel. (0-22) 3496 158
fax. (0-22) 3496 159
e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl