

Kazimierz Madaliński¹, Karolina Zakrzewska^{1,2}, Agnieszka Kołakowska¹, Paulina Godzik¹

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ HCV W EUROPIE ŚRODKOWEJ I WSCHODNIEJ

¹Zakład Wirusologii, Pracownia Immunopatologii Zakażeń Hepatotropowych,
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

²Zakład Epidemiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

CELEM PRACY jest oszacowanie rozpowszechnienia zakażeń HCV w 14 krajach Europy Środkowej i Wschodniej.

MATERIAŁ I METODY. W pracy zaprezentowano dane porównawcze dotyczące osób, u których wykryto obecność przeciwciał anti-HCV oraz obecność materiału genetycznego wirusa HCV (odsetek populacji i liczby) uzyskane dla populacji czternastu krajów Europy Środkowej i Wschodniej (EŚiW). Dane zostały oszacowane w odniesieniu do liczby ludności ≥ 15 r.ż. uzyskanej z urzędów statystycznych analizowanych krajów.

WYNIKI. Częstość występowania przeciwciał anti-HCV zależnie od populacji wynosiła 0,27-3,5%. Najniższe wartości odnotowano w Niemczech, Kosowie, Czechach i na Węgrzech: 0,3-0,6%. Najwyższe wartości przeciwciał anti-HCV odnotowano natomiast na Łotwie, Litwie i w Rumunii, odpowiednio: 2,4, 2,85 i 3,5%. Dane dotyczące odsetka osób z wirusami HCV były dostępne dla ośmiu krajów (0,2-3,5%).

PODSUMOWANIE. Praca określa szacunkową liczbę osób zakażonych HCV w populacji ogólnej 8 krajów z regionu EŚiW. Liczba ta wynosi około ~1,16 miliona.

Słowa kluczowe: zapalenie wątroby typu C, przeciwciała anti-HCV, HCV RNA, występowanie w populacji ogólnej i krwiodawców; kraje Europy Środkowej i Wschodniej.

WPROWADZENIE

Zakażenie wzw typu C zostało uznane przez WHO za ważny problem zdrowia publicznego (1). Ze względu na swój długotrwały bezobjawowy przebieg, choroba ta jest trudna do wykrycia i zdiagnozowania. Konsekwencjami nierozpoznanych przypadków zakażeń HCV są marskość wątroby oraz rak wątrobowokomórkowy. Szacuje się, że nawet 10-40% Europejczyków nie jest świadomych swojej choroby, przez co stanowią potencjalne źródło zakażenia dla innych osób (2). Częstość występowania przeciwciał anti-HCV w Europie waha się od 0,4% do 6%, a w niektórych regionach Włoch sięga nawet 20% (3).

Oszacowanie liczby osób zakażonych HCV w populacji jest bardzo ważne dla polityki zdrowotnej w danym kraju. Pozwala to na zaplanowanie działań profilaktycznych i terapeutycznych. Według najnowszych oszacowań przeciwciała anti-HCV posiada 115 mln osób, co stanowi niższą liczbę niż była dotychczas podawana przez WHO (130-150 mln osób), natomiast materiał genetyczny wirusa HCV ma 80 mln osób na

świecie (4). W ostatnich latach ukazało się kilka prac poglądowych, których celem było porównanie częstości występowania przeciwciał anti-HCV w różnych krajach Europy i na świecie. Żadna z nich jednak nie dotyczyła całego regionu EŚiW (4-7). Zgodnie z danymi Wikipedii i Banku Światowego pod pojęciem Europy Środkowej i Wschodniej rozumiemy 18 krajów (8,9). Należą do nich: Estonia, Litwa, Łotwa, Niemcy, Polska, Republika Czeska, Słowacja, Węgry, Rumunia, Bułgaria, Słowenia, Chorwacja, Albania, Bośnia-Hercegowina, Kosowo, Macedonia, Czarnogóra, Serbia oraz w niektórych opracowaniach – Białoruś (Ryc. 1).

Celem tej pracy jest oszacowanie: (1) liczby osób dorosłych, które miały kontakt z wirusem (obecność anti-HCV) oraz (2) liczby osób zakażonych HCV (obecność HCV RNA) w 14 krajach Europy Środkowej i Wschodniej, które nie były dotychczas poddane analizie. Europa Środkowa i Wschodnia obejmuje kraje o wspólnych korzeniach kulturowych i historycznych, które przez lata pozostawały pod wpływami Związku Radzieckiego, a niektóre stanowiły część ZSRR.

MATERIAŁ I METODY

Do wyszukania literatury za pośrednictwem Pub-Med zostały użyte następujące słowa kluczowe: *hepatitis C AND (nazwa kraju) AND prevalence AND viremia*. Spośród znalezionych publikacji wybrano te, które można było zakwalifikować pod względem liczebności badanej grupy, miejsca pochodzenia badanych próbek i/lub obecności wyników dla HCV RNA.

Częstość występowania przeciwciał anti-HCV i/lub HCV RNA w niniejszej pracy oceniono odnosząc opublikowane dane do populacji dorosłych. Liczbę ludności dla każdego kraju uzyskano z danych urzędów statystycznych: Głównego Urzędu Statystycznego w Polsce, Czeskiego Urzędu Statystycznego, Urzędu Statystycznego Republiki Słowackiej, Węgierskiego Głównego Urzędu Statystycznego, Narodowego Instytutu Statystyki Rumunii, Narodowego Instytutu Statystycznego Republiki Bułgarii, Chorwackiego Urzędu Statystycznego, Urzędu Statystycznego Republiki Serbii, Federalnego Urzędu Statystycznego w Bośni i Hercegowinie, Agencji Statystyki w Kosowie, Departamentu Statystyki na Litwie, Centralnego Biura Statystycznego Łotwy, Federalnego Urzędu Statystycznego Niemiec oraz Ministerstwa Statystyki i Analiz Białorusi.

Liczebność dorosłej populacji (≥ 18 r.ż.) nie była dostępna dla wszystkich krajów analizowanych w badaniu. Dlatego też dane dotyczące rozpowszechnienia przeciwciał anti-HCV i/lub HCV RNA odniesiono do populacji obejmującej osoby ≥ 15 roku życia. Grupa młodzieży między 15 a 17 rokiem życia, podobnie jak populacja osób dorosłych, podejmuje pracę zawodową oraz zachowania, które mogą przyczynić się do zwiększenia ryzyka zakażenia wirusem HCV. Wyjątkowo dla Polski i Kosowa analizę przeprowadzono odpowiednio: w odniesieniu do populacji dorosłych (≥ 18 r.ż.) oraz całkowitej populacji.

W wybranych pracach do wykrywania obecności przeciwciał anti-HCV zostały wykorzystane następujące metody: immunochemiczne (ELISA, EIA, CMIA), immunochromatograficzne oraz Western Blot. Oznaczanie materiału genetycznego wirusa (HCV RNA) przeprowadzono metodą PCR Cobas Amplicor ver 2.0 oraz Real Time PCR.

WYNIKI

Wyniki pracy przedstawiono w tabeli I. Częstość występowania przeciwciał anti-HCV w populacji krajów EŚiW wahała się od 0,27 do 3,5%, w zakresie oczekiwanym dla Europy. Wiremii HCV stwierdzono w 0,2-3,5% populacji osób dorosłych. Badania przeprowadzono w ogólnej populacji dorosłej w Niemczech, Czechach, Chorwacji, Rumunii i Białorusi oraz na Li-

twie i Łotwie. W Bośni i Hercegowinie uzyskano przybliżone wartości rozpowszechnienia zakażeń HCV dla ogólnej populacji na podstawie wyników uzyskanych w grupie dawców krwi. W dwóch krajach (Kosowo i Węgry) występowanie przeciwciał anti-HCV w populacji ogólnej podano na podstawie badań dawców krwi. Na Słowacji i w Bułgarii badania przeprowadzono na pacjentach, którzy zostali przyjęci do szpitala z powodu chorób innych niż wirusowe zapalenie wątroby. W Polsce wynik uzyskany w badaniu pacjentów hospitalizowanych ze wskazań nagłych standaryzowano bezpośrednio do ogólnej populacji ≥ 18 roku życia.

DYSKUSJA

Częstość występowania przeciwciał anti-HCV w populacji ogólnej nie była dostępna dla dwóch krajów: Czech i Serbii. W Czechach nie prowadzono badań populacyjnych, ani krajowych programów badań przesiewowych dla wirusowego zapalenia wątroby typu C. Jednak grupa ekspertów określiła częstość występowania przeciwciał anti-HCV w populacji w Czechach na poziomie 0,6%, a odsetek osób z wiremii na 0,4% (5,6). Znalezienie oryginalnych danych dla populacji Serbii okazało się niemożliwe. Jedyne dostępne raporty dotyczące tego kraju opisuje wyniki badań w grupach wysokiego ryzyka zakażeń HCV (22). Dlatego głównym źródłem informacji była publikacja, w której zaprezentowano następujące dane: u krwiodawców występowanie anti-HCV na poziomie 0,3%, w populacji ogólnej: 0,5% (7). Należy podkreślić, że dane te pochodzą z dwóch badań wykonanych na terenie Kosowa, które było częścią Serbii do 2008 roku. Nie udało się również uzyskać oryginalnych danych z Białorusi, dlatego do analizy posłużyły dane z pracy przeglądowej (4).

Dane dotyczące seroepidemiologii HCV w Niemczech wykazały występowanie przeciwciał u 0,3%, a HCV RNA u 0,2% badanych z dużej grupy ~7000 osób (13). Jednakże dostępne są też 2 publikacje przeglądowe, które wskazują na wyższe odsetki anti-HCV: odpowiednio: 0,4% i 0,5% wśród badanych osób (5,6) oraz odsetek HCV RNA u 0,3% osób (6). Jako źródło danych do tabeli wybrano oryginalną pracę wykonaną w Robert Koch Institute w Berlinie, jako wiodącym ośrodkiem chorób zakaźnych w Niemczech.

W komentarzu do tabeli I musimy dodać, że istnieją dwa badania z Polski (3,23). Jedno z nich zostało zawarte w tabeli I (3). Zostało ono przeprowadzone na 4822 pacjentach z wylosowanych oddziałów ortopedycznych oraz chirurgii ogólnej. W pracy *Flisiaka i wsp.* badana grupa obejmowała 26 057 hospitalizowanych osób (cierpiących na choroby inne niż wirusowe zapalenie wątroby) i pracowników służby zdrowia. Grupa badana

nie była wybrana losowo. Badania wykonano pojedynczym testem EIA (bez powtórzenia próbki dodatkowo do uzyskania powtórnego reaktywnego wyniku) uzyskując relatywnie wyższy odsetek przeciwciał anti-HCV w badanej grupie - 1,9%, podczas gdy HCV RNA stwierdzono u 0,6% spośród 18233 badanych osób (23).

Najniższe wartości występowania przeciwciał anti-HCV (0,3-0,6%) odnotowano w Niemczech, Kosowie, Serbii, na Węgrzech i w Czechach. Niską wartość przeciwciał anti-HCV stwierdzono u dawców krwi z Bośni i Hercegowiny (0,27%), a oszacowanie dla populacji osób dorosłych wyniosło 0,29-0,89%. Badanie w Kosowie przeprowadzono wśród dobrowolnych pierwszorazowych dawców krwi, co nie jest reprezentatywne dla populacji ogólnej (15). Inne badanie w Kosowie przeprowadzono na próbie z populacji ogólnej i pracownikach ochrony zdrowia, gdzie odnotowano rozpowszechnienie przeciwciał anti-HCV na poziomie 0,5% (20).

Na Węgrzech zbadano personel więzienny (wartość przeciwciał anti-HCV wyniosła 0,5%); według autorów wartość ta odzwierciedla sytuację w populacji ogólnej (14,24). Wcześniejsze badanie przeprowadzono wśród pierwszorazowych dawców krwi; obecność anti-HCV stwierdzając u 0,4% (25).

Badania serologiczne przeprowadzone w 2001 roku w Czechach wykazały niską częstość występowania przeciwciał anti-HCV (0,2%), ale dane te zostały opublikowane 11 lat temu (26). Dane dla Czech, tj. częstość występowania przeciwciał anti-HCV i HCV RNA w populacji podano z dwóch prac przeglądowych (5,6). W niniejszej pracy oszacowano dla Czech liczby osób dorosłych z anti-HCV: ~53 700 i osób z HCV RNA: ~35 800; w pracy *Bruggmann`a i wsp.* były to liczby: 60 000 i 42 000 (6). Różnice te obrazują, jak ważne jest dostosowanie rozpowszechnienia wskaźników HCV uzyskanych w badaniach dorosłej populacji do właściwej populacji osób dorosłych kraju wg danych Urzędu Statystycznego. Przykład ten wskazuje również na kolejną trudność. Dane demograficzne w postaci grup wiekowych, które zebraliśmy do naszych szacunków, zaczynają się od 15 roku życia w poszczególnych Urzędach Statystycznych, ale nie od 18 roku życia (uważanego za początek dorosłości). Niższe wartości uzyskane przez nas w stosunku do opracowania *Bruggmann`a i wsp.* pochodzą najprawdopodobniej z użycia do obliczeń populacji 15+ lat.

W niektórych krajach występowanie przeciwciał anti-HCV w populacji ogólnej oszacowano na podstawie wartości odnotowanej w grupie dawców krwi, ale nie podano, w jaki sposób dokonano przeliczeń; dlatego dane te powinny być traktowane z pewną ostrożnością (7,10,11). Dane pochodzące z Bośni i Hercegowiny są przykładem oszacowania wartości uzyskanej na grupie dawców krwi do ogólnej populacji dorosłych (10).

Najwyższe wartości przeciwciał anti-HCV w populacji, w niniejszej pracy odnotowano na Łotwie, Litwie i w Rumunii (2,4-3,5%). Ten ostatni kraj jest jednym z tych, dla których znaleziono dwie wartości rozpowszechnienia anti-HCV i HCV RNA w populacji, chociaż nie różnią się one znacząco. W przytoczonym tutaj opracowaniu *Gower i wsp.* podano dwie wartości dla dorosłej populacji: 3,2% dla anti-HCV i 2,9% dla wirerii (4). Badania rumuńskie cytowane w tabeli I przedstawiają obecność przeciwciał anti-HCV w dorosłej populacji na poziomie 3,5%, a obecność HCV RNA także w 3,5%, co było dość niespodziewane, ponieważ wszystkie osoby z przeciwciałami anti-HCV wykazywały wirię (19). Rumunia posiada stosunkowo wysoki wskaźnik emigracji; w związku z tym, autorzy rumuńskiego opracowania tłumaczyli, że imigranci mogą stanowić obciążenie dla rozpowszechnienia zakażeń HCV w kraju docelowym (19). Oczywiście, istnieje wiele znanych czynników, które mogą mieć wpływ na zwiększenie częstości występowania anti-HCV/wirerii w populacji, w tym higiena placówek medycznych (jatrogenne przyczyny zakażeń), dożylnie zażywanie narkotyków, wykonywanie tatuaży, poddawanie się zabiegom akupunktury, czy przekłuwanie ciała (*piercing*) itd.

Omawiając wyniki otrzymane dla Kosowa, autorzy badań wyciągnęli wnioski, że niewiele osób znajduje się w grupach wysokiego ryzyka zakażenia HCV w tym kraju (15).

Co więcej, w badaniach nad obecnością przeciwciał przeciw antygenom zapalenia wątroby typu C i występowaniem zakażenia HCV brano pod uwagę tylko dorosłą część populacji. Badania pediatryczne powinny być poddane przeglądowi oddzielnie.

Ogólnie wiadomo, że właściwa diagnostyka HCV powinna zawierać serologiczne badania anti-HCV (jako pozytywne traktowane są podwójnie reaktywne próbki), a następnie oznaczenie RNA HCV (1), o czułości 25 IU/ml (27). Obecność RNA wirusa HCV wskazuje, że osoba z przeciwciałami anti-HCV jest aktualnie zakażona wirusem zapalenia wątroby typu C. Drugi krok diagnostyki (wykrywanie HCV RNA) wykonano w ośmiu analizowanych krajach.

Oszacowanie liczby zakażonych osób może określić zapotrzebowanie na leczenie w danym kraju. Jak można wywnioskować z tabeli I, liczba osób dorosłych zakażonych HCV w ośmiu krajach (które wykonały oznaczenie HCV RNA) wynosi 1,16 mln. Wśród osób posiadających przeciwciała anti-HCV, zazwyczaj od 31 do 67% stanowią osoby zakażone HCV (posiadające materiał genetyczny wirusa). Jest to szeroki zakres, który nie pozwala na oszacowanie liczby osób, które powinny być leczone w krajach podanych w niniejszym opracowaniu, w których nie oznaczono RNA HCV.

Trudność w tym opracowaniu stwarzała różnorodność grup badanych w poszczególnych krajach. Autorzy wykorzystywali różne podejścia: epidemiologiczne oraz metody diagnostyczne (2), jednakże, standaryzacja metod diagnostyki HCV została już zarekomendowana przez WHO. W tym celu WHO stworzyła wytyczne, aby ujednoczyć metodologię badań przesiewowych i ujednoczyć zasady leczenia zakażeń HCV (28). Raport podaje przykłady krajów, takich jak Szkocja, gdzie diagnostyka HCV jest bardzo skuteczna i dotyczy grup o wysokim ryzyku zakażenia (28).

W niniejszym opracowaniu udało nam się uzyskać dane co do rozpowszechnienia HCV, łącznie z czternastu krajów EŚiW. Natomiast, dane z Albanii, Estonii, Macedonii, Montenegro i Słowenii nie były dostępne.

Otrzymano: 12.01.2015 r.

Zaakceptowano do publikacji: 18.03.2015 r.

Adres do korespondencji:

Prof. dr med. Kazimierz Madaliński

Zakład Wirusologii

Pracownia Immunopatologii Zakażeń Hepatotropowych

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy

Zakład Higieny

ul. Chocimska 24 00-791 Warszawa

tel. (22) 5421326, (22) 5421337

e-mail: kmadalinski@pzh.gov.pl

kom. 795521322