

*JANUSZ KLAMANN*

**ZAKAŻENIA HBV I HCV  
W GDAŃSKU  
ASPEKTY EPIDEMIOLOGICZNE  
I PROFILAKTYCZNE**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH  
WYDZIAŁ LEKARSKI GUMED  
*PROMOTOR: DR HAB.MED. TOMASZ SMIATACZ*

Pragnę serdecznie podziękować mojej Kochanej Rodzinie:  
Żonie Lilianie, Córkom Weronice i Urszuli oraz Teściom  
za inspirację na wszystkich etapach powstawania niniejszej pracy, za  
cierpliwość, wyrozumiałość a przede wszystkim za olbrzymią miłość,  
dzięki której realizacja tej pracy stała się możliwa

## Spis treści

1. Wstęp .....	4
1.1. Zakażenie wirusem HBV .....	5
1.1.1. Epidemiologia zakażeń HBV .....	12
1.1.2. Profilaktyka zakażeń HBV .....	13
1.1.3. Leczenie zakażeń HBV .....	16
1.2. Zakażenie wirusem HCV .....	17
1.2.1. Epidemiologia zakażeń HCV .....	20
1.2.2. Profilaktyka zakażeń HCV .....	20
1.2.3. Leczenie zakażeń HCV .....	21
2. Cele pracy .....	22
3. Materiał i metody .....	23
4. Wyniki .....	25
4.1. Epidemiologia zakażeń HBV .....	25
4.2. Epidemiologia zakażeń HCV .....	39
5. Dyskusja .....	48
6. Wnioski .....	66
7. Streszczenie .....	68
7.1. Streszczenie w języku polskim .....	68
7.2. Streszczenie w języku angielskim .....	70
8. Aneks .....	72
9. Piśmiennictwo .....	76
10. Wykaz rycin i tabel .....	91
10.1. Ryciny .....	91
10.2. Tabele .....	93
11. Wykaz skrótów .....	94

## 1. Wstęp

Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) jest ostrą lub przewlekłą wirusową chorobą zakaźną wątroby. Z punktu widzenia epidemiologa WZW można podzielić, ze względu na drogę zakażenia, na patogeny:

- przenoszone drogą pokarmową (feralno-oralną), są to:
  - wirus zapalenia wątroby typu A (*Hepatitis A Virus*, HAV),
  - wirus zapalenia wątroby typu E (*Hepatitis E Virus*, HEV) oraz...
- przenoszone drogą przerywania ciągłości tkanek, poprzez kontakt z krwią i zakażonymi płynami ustrojowymi (wliczając w to zakażenia maczyno-płodowe oraz drogę kontaktów seksualnych), są to:
  - wirus zapalenia wątroby typu B (*Hepatitis B Virus*, HBV),
  - wirus zapalenia wątroby typu C (*Hepatitis C Virus*, HCV),
  - wirus zapalenia wątroby typu D (*Hepatitis D Virus*, HDV),
  - wirus zapalenia wątroby typu G (*Hepatitis G Virus*, HGV)

Przedmiotem niniejszej pracy jest epidemiologia zakażeń HBV i HCV, gdyż na przełomie XX i XXI wieku były to zakażenia mocno rozpowszechnione w populacji polskiej, podlegające obowiązkowi zgłoszenia, a ponadto są one stosunkowo często związane z bardzo niekorzystnymi dla pacjenta następstwami zdrowotnymi, jak przewlekłe zapalenie wątroby, marskość i rak wątrobowo-komórkowy (*hepatocellular carcinoma*, HCC) [98, 124]. Pod względem epidemiologicznym w Polsce ważny jest związek tych zakażeń z ekspozycją na system ochrony zdrowia.

Zakażenie HDV może wystąpić jedynie u pacjenta jednocześnie zakażonego HBV, w pewnym sensie stanowi „powikłanie” infekcji HBV, klinicznie przebiegające jako koinfekcja lub superinfekcja i w Polsce występuje rzadko. Natomiast wirus HGV jest w minimalnym tylko stopniu patogenny dla człowieka, w Polsce bywa rozpoznawany bardzo rzadko. HDV i HGV nie podlegają obowiązkowi zgłaszania.

Spośród zakażeń przenoszonych drogą feralno-oralną na terenie Polski powszechnie występowało WZW A, obecnie jest ono zgłaszane bardzo rzadko i zazwyczaj w związku z wyjazdem na tereny endemiczne zakażeń HAV. Natomiast zakażenie HEV jest ciekawą zoonozą, wykrywaną w Polsce jedynie sporadycznie.

### 1.1. Zakażenie wirusem HBV

W 1967 r. amerykański lekarz Baruch S. Blumberg przypadkowo odkrył wirusa HBV, między innymi opisując tak zwaną cząstkę Dane'a, będącą infekcyjną jego postacią [27]. Wirus ten należy do rodziny *Hepadnaviridae* i rodzaju *Orthohepadnavirus* [156]. Materiałem genetycznym HBV jest podwójna kolistą nić kwasu DNA, przy czym jedna z nici jest niekompletna. Pełny wirion zawiera również rdzeń, otoczkę i ma średnicę 42-47 nm. Zasadniczym elementem struktury otoczki HBV jest białko powierzchniowe, czyli tzw. antygen powierzchniowy (ang. *Hepatitis B surface antigen* – HBsAg). Jest to struktura białkowo-lipidowa, mogąca przybrać trzy różne „rozmiary”: sam HBsAg określany jest jako „mały” HBsAg (ang.: *small* – S-HBsAg), ale jeżeli zawiera dodatkowo białka kodowane we fragmentach genomu HBV określanych jako pre-S1 i pre-S2 przyjmuje postać „średniego” HBsAg (ang.: *middle* – M-HBsAg) lub „dużego” HBsAg (ang.: *large* – L-HBsAg) [137]. HBsAg wiąże się z białkami HSPG i NTCP na powierzchni hepatocytów, umożliwiając mu wniknięcie do wnętrza komórki i decydując o hepatotropizmie HBV. Natomiast przeciwciała skierowane przeciwko HBsAg wiążą HBV, uniemożliwiają zainfekowanie hepatocytów i jako jedyne chronią przed zakażeniem [12]. Dlatego też czysty HBsAg stanowi główny składnik szczepionki przeciwko HBV.

Bardzo ważnym etapem diagnostyki WZW B jest laboratoryjne oznaczenie serologicznych markerów HBV. Podstawowym markerem zakażenia HBV jest HBsAg. Antygen ten w przebiegu ostrego zakażenia HBV jest wykrywany jako pierwszy już w 4-12 tygodniu infekcji. Biochemiczne wykładniki uszkodzenia wątroby stają się uchwytne dopiero 1-3 tygodnie później. HBsAg jest wykrywalny praktycznie przez cały okres trwania ostrego WZW, jak również może być obecny gdy zakażenie przejdzie w postać przewlekłą. Ponadto ilościowe oznaczanie HBsAg pozwala monitorować skuteczność terapii przeciwwirusowej.

Przeciwciała przeciwko HBsAg, czyli anty-HBs, zaczynają pojawiać się w surowicy w końcowym okresie ostrego WZW, po około 4-6 miesiącach od zakażenia. Ich pojawienie się świadczy o zahamowaniu replikacji wirusa HBV przez układ odpornościowy, w tym samym czasie HBsAg zanika z surowicy. Przeciwciała anty-HBs jako jedyne powstają w odpowiedzi na szczepienia, dlatego są rutynowo wykorzystywane do oceny skuteczności szczepień przeciwko HBV [29].

Antygenem strukturalnym HBV, który nie jest wprost wykrywalny w surowicy, jest antygen rdzeniowy (ang.: *core* – HBcAg). Antygen ten w trakcie replikacji HBV uczestniczy w tworzeniu i transporcie do jądra hepatocyta szczególnej postaci materiału genetycznego HBV, jakim jest kowalentnie zamknięty kolisty DNA HBV (ang. *covalently closed circular DNA* – cccDNA), mini-chromosom kluczowy dla przejścia zakażenia HBV w postać przewlekłą.

Chronologicznie pierwszymi przeciwciałami, które można wykryć w surowicy chorego po zakażeniu HBV, są przeciwciała skierowane właśnie przeciwko HBcAg w klasie IgM (anty-HBc IgM). Przeciwciała te można wykryć w surowicy po około 2 tygodniach od pojawienia się HBsAg. Występują one w wysokim mianie w początkowej fazie ostrego WZW typu B, są obecne w surowicy przez około 6 miesięcy i stanowią podstawę rozpoznania ostrego WZW typu B. Anty-HBc IgM mogą być obecne również w czasie zaostrzenia przewlekłego WZW typu B.

Kilka tygodni po anty-HBc IgM powstają przeciwciała przeciwko HBcAg w klasie IgG (anty-HBc IgG). Przeciwciała te mogą utrzymywać się przez wiele lat, nawet do końca życia pacjenta, świadcząc o przeżytym kontakcie z pełnym genomem HBV i obecności cccDNA w hepatocytach [12, 34].

Antygen HBe (HBeAg) jest strukturalnie podobny do HBcAg (a nawet kodowany na wspólnym genie HBV), lecz w przeciwieństwie do HBcAg nie jest elementem strukturalnym HBV i jest łatwo wykrywalny w surowicy. Obecność we krwi HBeAg świadczy o wysokiej replikacji HBV i zwykle koreluje z wysokimi stężeniami HBV-DNA. Historycznie obecność HBeAg w surowicy była interpretowana jako wykładnik wysokiej zakaźności chorego. W ostrym WZW HBeAg pojawia się po około tygodniu po HBsAg, utrzymuje się przez 3-9 tygodni i zanika w surowicy przed HBsAg. Brak antygeny HBeAg w surowicy pomimo wysokiej replikacji HBV-DNA może mieć miejsce w przypadku mutacji *pre-core* HBV, uniemożliwiającej jego syntezę.

Wraz z zanikaniem HBeAg pojawiają się w surowicy skierowane przeciwko niemu przeciwciała (anty-HBe). Ich obecność daje się wykryć przez kilka lat po serokonwersji. Taka serokonwersja towarzyszy procesowi zahamowania replikacji HBV przez układ odpornościowy i malejącej zakaźności chorego [34, 153].

HBV ma umiejętność wbudowania swojego genomu w genom gospodarza. Uniemożliwia to w praktyce eradykację zakażenia. Zgodnie ze współczesnym rozumieniem patogenezą zakażenia HBV – u osób, które raz uległy zakażeniu w większości przypadków HBV pozostaje wbudowany w ich genom do końca życia, przynajmniej w postaci utajonej. Leczenie polegać więc może jedynie na zablokowaniu replikacji HBV, zmniejszenie procesu zapalnego i zahamowanie progresji do marskości wątroby. Obecność przeciwciał anti-HBc IgG w surowicy jest dowodem na utajone zakażenie wirusem HBV, którego replikacja jest kontrolowana przez układ immunologiczny. Dlatego przeciwciała anti-HBc IgG należy oznaczać przed poddaniem pacjenta planowej immunosupresji np. przed chemioterapią, przeszczepieniem narządów, leczeniem biologicznym etc., aby w jej trakcie zastąpić działanie układu odpornościowego i zablokować replikację HBV przy użyciu leków [29]. Ponadto w surowicy można oznaczać aktywność polimerazy DNA (pDNA), enzymu kodowanego w genomie HBV, którego aktywność koreluje z replikacją HBV DNA i zakaźnością, jednak obecnie nie jest to badanie rutynowe.

Markery serologiczne zakażenia HBV wraz z ich interpretacją kliniczną przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Markery serologiczne zakażenia HBV i ich interpretacja kliniczna.

<b>Markery serologiczne</b>	<b>Interpretacja</b>
HBsAg (+), HBeAg (+), anti-HBc IgM (+)	Ostre WZW B, okres wczesny
HBsAg (+), HBeAg (+), anti-HBc IgM (-)	Nosiciel HBsAg, przewlekłe zakażenie HBV, wysoka replikacja/zakaźność
HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBc IgM (+)	Ostre WZW B, okres późny
HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBc IgM (-)	Nosiciel HBsAg, przewlekłe zakażenie HBV, niska replikacja/zakaźność
HBsAg (-), anti-HBc IgM (-), anti-HBc IgG(+), anti-HBs (-)	Utajone zakażenie HBV
HBsAg (-), anti-HBc IgM (-), anti-HBc IgG (+), anti-HBs (+)	Utajone zakażenie HBV, odporność
HBsAg (-), anti-HBc IgM (-), anti-HBc IgG (-), anti-HBs (+)	Odporność poszczepienna

Cechą charakterystyczną HBV jest duża dynamika replikacji. W jednym mililitrze surowicy osoby zakażonej może być obecnych  $10^8$ - $10^{10}$  cząsteczek HBV. Zakażone hepatocyty są w stanie dziennie uwolnić do krwi około  $10^{11}$  potomnych wirionów [6].

Zmienność genetyczna wirusa HBV jest stosunkowo niewielka. W obrębie HBV wyróżnia się obecnie osiem ludzkich genotypów, oznaczonych literami od A do H [111]. Wyodrębniono również subgenotypy (A1-A3, B1-B4, C1-C4, D1-D4, F1-F2) [73]. Ich znajomość ma zastosowanie w epidemiologii. Najbardziej rozpowszechnionym genotypem w Europie (w tym w Polsce) i w środkowej Afryce jest genotyp A [111]. Genotypy B i C występują w Azji. Uniwersalnym genotypem, powszechnie wykrywaniem na świecie, jest genotyp D, w Europie najczęściej występuje w krajach Basenu Morza Śródziemnego. W Afryce można spotkać również genotyp E, natomiast genotypy F i H wyizolowano głównie w Ameryce Północnej i Południowej, Japonii i (rzadziej) w Europie [10]. Różne genotypy wirusa HBV powodują zróżnicowany przebieg kliniczny WZW typu B oraz odmienną odpowiedź na leczenie.

Najwyższe odsetki osób zakażonych HBV występują w Afryce Subsaharyjskiej i Azji Wschodniej, gdzie 5-10% dorosłej populacji choruje na przewlekłe WZW B. Wysokie wskaźniki zakażeń przewlekłych występują również na Bliskim Wschodzie i w Indiach, szacuje się, że jest to 2-5% ogólnej populacji tych regionów. Pośrednia endemiczność występuje w niektórych krajach Europy Wschodniej oraz w krajach Basenu Morza Śródziemnego [42]. Przyjmuje się, że w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej zakażone jest poniżej 1% populacji.

HBV jest strukturą biologiczną niezwykle odporną na działanie czynników fizyko-chemicznych, a tym samym trudno poddaje się prostej dezynfekcji, np. wątpliwym jest sterylizowanie narzędzi za pomocą gorącego, suchego powietrza, które było stosowane w sterylizatorach termicznych. HBV ulega inaktywacji dopiero w warunkach autoklawu, pod działaniem ciepła wilgotnego, w temperaturze  $121^{\circ}\text{C}$  stosowanej przez co najmniej 30 minut. Podobnie skuteczne są sterylizatory plazmowe [98, 92]. HBV może przetrwać poza organizmem człowieka przez co najmniej 7 dni, nadal będąc zdolnym zakażenia osoby, która nie była wcześniej poddana immunizacji. Do zakażenia wystarczy zaledwie 0,00004 ml zainfekowanej krwi. Okres inkubacji HBV wynosi średnio 75 dni (od 30 do 180 dni).



Przy ekspozycji na krew zakażoną HBV lub płyny ustrojowe wirus przedostaje się przez uszkodzoną skórę lub błony śluzowe, na przykład podczas kontaktu seksualnego. Kontakty homoseksualne związane są tu ze stosunkowo wyższym ryzykiem infekcji. Ponadto znaczącym czynnikiem ryzyka zakażenia HBV są inwazyjne procedury lecznicze i diagnostyczne, które są przeprowadzane przy użyciu niewysterylizowanego prawidłowo sprzętu medycznego wielokrotnego użytku. Także korzystanie z zabiegów w salonach kosmetycznych, tatuażu, akupunktury, piercingu, itp., gdy dochodzi do przerywania ciągłości skóry lub śluzówek przy użyciu niejałowego sprzętu – stanowi istotne ryzyko zakażenia HBV. Z tych samych względów osoby stosujące dożylnie środki odurzające, wykorzystujące do tego celu niesterylny sprzęt, stanowią grupę szczególnie narażoną na infekcję HBV.

Większość osób zakażonych HBV w ostrej fazie infekcji nie odczuwa żadnych objawów klinicznych. U niektórych występują typowe objawy w postaci zażółcenia powłok skórnych, ściemnienia moczu, odbarwienia stolca, świądu skóry, pobolewania w okolicy prawego podżebrza, silnego uczucia zmęczenia, nudności, wymiotów i bólów brzucha, objawów grypopodobnych czy objawów skórnych w postaci wysypki. Okres ostrego WZW trwa od 1 do 3 miesięcy. W badaniach laboratoryjnych następuje wzrost aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi oraz często dochodzi do pojawienia się urobilinogenu w moczu. Niewielki odsetek osób z ostrym WZW może rozwinąć ostrą niewydolność wątroby, tzw. piorunujące zapalenie wątroby, które wiąże się ze złym rokowaniem co do życia [81].

Ostre WZW HBV u dorosłych w 90-95% kończy się samoistnym wyzdrowieniem. Pomimo że w surowicy krwi po przechorowaniu ostrego WZW B, dochodzi do eliminacji HBsAg, jednak materiał genetyczny HBV pozostaje w organizmie wbudowany w DNA gospodarza, jak również istnieje w postaci cccDNA HBV. W przypadku poddania takiego pacjenta w przyszłości leczeniu immunosupresyjnemu lub chemioterapii może nastąpić reaktywacja replikacji HBV [64, 129].

Zakażenie HBV może także przejść w fazę przewlekłego zapalenia wątroby, które w późniejszym czasie często prowadzi do marskości wątroby i HCC. Przewlekłe zakażenie wątroby typu B definiowane jest jako przetrwała obecność (powyżej 6 miesięcy) HBsAg w surowicy z lub bez aktywnej replikacji wirusa i z cechami

uszkodzenia wątroby [81]. Prawdopodobieństwo, że zakażenie stanie się przewlekłe zależy od wieku, w którym dochodzi do zarażenia. Przewlekłość jest powszechna w następstwie ostrego zakażenia noworodków. 80-90% niemowląt zakażonych w pierwszym roku życia rozwija zakażenie przewlekłe. U osób dorosłych mniej niż 5% zakażonych rozwinię w przyszłości przewlekłe zakażenie wątroby [102, 59]. 20-30% osób dorosłych przewlekłe zakażonych HBV może rozwinąć marskość wątroby i HCC. Szacuje się, że przyczyną 73% wszystkich zgonów spowodowanych HCC są wirusy hepatotropowe. Proporcje te są znacznie wyższe w krajach o niskim i średnim dochodzie [114]. HCC stanowi olbrzymi problem epidemiologiczny, a zarazem znaczące wyzwanie dla pionów Zdrowia Publicznego w wielu państwach [158, 3, 131, 37, 103, 110, 100, 5, 75, 140, 30]. Można określić zakażenie wirusem HBV, jako znaczący czynnik ryzyka zachorowania w przyszłości na HCC [112]. Niestety, w skali świata większość przewlekłych zakażeń HBV ma charakter wertykalny lub dokonano się we wczesnym dzieciństwie.

Spektrum postaci klinicznych choroby i historii naturalnej przewlekłego zakażenia HBV jest bardzo szerokie. W części przypadków nie obserwuje się jakichkolwiek odchyśleń od normy w zakresie struktury i funkcji wątroby. U innych osób może dochodzić do bardziej lub mniej nasilonych zmian patologicznych w wątrobie, w skrajnych przypadkach prowadzących do marskości, niewydolności wątroby oraz powstania HCC, który można rozwinąć się niezależnie od marskości [83]. U pacjentów z marskością wątroby ryzyko dekompensacji jej funkcji szacuje się na 20% rocznie [38]. Dodatkowo koinfekcje HDV, HCV, HIV, a także np. konsumpcja alkoholu mogą zwiększyć tempo progresji choroby i ryzyko zachorowania na HCC [102, 59, 44, 39].

W związku z tym, że w niektórych państwach odsetek wyszczepialności ludzi starszych przeciwko WZW B był stosunkowo niski, w ostatnich latach właśnie w tej grupie osób relatywnie często rozpoznawano przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B [169].

Szacunkowo przyjmuje się, że na świecie co roku około 650 000 osób umiera z powodu powikłań związanych z przewlekłym WZW typu B [84]. HBV jest obecnie przyczyną około 45% wszystkich przypadków HCC i 30% zdiagnozowanych marskości wątroby [84, 47]. HCC jest jedną z trzech głównych przyczyn zgonów u mężczyzn,

zwłaszcza w Azji Południowo-Wschodniej [121]. W Azji i w większości innych regionów, częstość występowania marskości i HCC jest stosunkowo niska w grupie wiekowej do 40 lat, jednakże u osób starszych następuje sukcesywny wzrost zachorowań – równoległe do czasu trwania zakażenia HBV [47]. Ponadto globalnie HBV jest przyczyną 5-10% wszystkich przeszczepów wątroby [83, 44].

Z powyższych względów większość państw wprowadziła immunizację przeciwko WZW B, w niektórych krajach, w tym w Polsce, szczepienia rozpoczynane są już w pierwszej dobie życia dziecka [161]. Taka strategia okazała się niezwykle skuteczna w zmniejszaniu częstości występowania ostrego i przewlekłego WZW B w większości regionów Świata, [47, 115], jednak wpływ szczepień na chorobowość i umieralność z powodu zdekompensowanej marskości wątroby lub HCC uwidoczni się zapewne dopiero po upływie 20-40 lat od ich rozpoczęcia.

HBV oprócz tego, że jest klasycznym wirusem hepatotropowym, to może również powodować następstwa pozawątrobowe, najczęściej mediowane immunologicznie, takie jak: kłębkowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, guzkowe zapalenie tętnic, krioglobulinemię mieszaną, zapalenie mięśnia sercowego, zespół Guillaine-Barre czy aplazję szpiku [65, 68].

### 1.1.1. Epidemiologia zakażeń HBV

Przyjmuje się, że na świecie żyje około 2 miliardy ludzi, którzy są obecnie lub byli w przeszłości zakażeni HBV. Natomiast 240 mln osób jest aktualnie nosicielami HBsAg [115]. Nosicielstwo HBsAg jest najczęstsze (około 20% populacji) w Afryce subsaharyjskiej, w krajach tropikalnych Ameryki Południowej i Azji Południowo-Wschodniej [40]. Stosunkowo rzadko (poniżej 2%) obserwuje się nosicielstwo HBsAg w Ameryce Północnej, Australii i Europie Zachodniej (w tym w Polsce). Przyjmuje się, że w Polsce do najważniejszych czynników ryzyka związanych z zakażeniem HBV zalicza się kontakt ze służbą zdrowia i stosowanie dożylnych środków odurzających. Jest to sytuacja znacząco odmienna od krajów azjatyckich czy afrykańskich, w których dominują zakażenia matczyno-płodowe. Na tych obszarach, gdzie występowanie HBsAg jest stosunkowo wysokie, tzn. powyżej 2%, można wnioskować, że transmisja okołoporodowa jest dominującą w rozpowszechnianiu HBV. Następnie do rozszerzenia infekcji dochodzi w okresie dzieciństwa za pośrednictwem tzw. „transmisji poziomej” [31].

W Polsce w ciągu ostatnich trzydziestu lat doszło do znacznej redukcji liczby zachorowań na WZW B. Jest to efektem przede wszystkim wprowadzenia obowiązkowych i zalecanych szczepień ochronnych dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Ponadto w systemie ochrony zdrowia w tym okresie zaczęto przykładać bardzo dużą wagę do zagadnień prawidłowej i skutecznej dezynfekcji, sterylizacji (wprowadzenie autoklawów w miejsce gotowania czy sterylizacji gorącym suchym powietrzem), wprowadzono do użytku na szeroką skalę sprzęt jednorazowego użycia jednocześnie eliminując, tam gdzie to było możliwe, sprzęt wielokrotnego użycia. Ważną rolę odegrało również metodyczne i skuteczne badanie i eliminowanie zakażonych dawców krwi i narządów. W wyniku tych, nierzadko bardzo kosztownych, działań w okresie od 1979 r. do 2004 r. liczba zachorowań i zapadalność na WZW B w Polsce uległa spadkowi o ponad 90%. Najbardziej znaczący spadek wystąpił po 1993 r., kiedy to w Polsce wprowadzono intensywny program zapobiegania i zwalczania WZW B. W chwili obecnej w Polsce zapadalność na WZW B wynosi około 4/100 000 mieszkańców rocznie. Dla porównania w latach 80-tych XX wieku notowano zapadalności na poziomie nawet ponad 40/100 000 osób [98, 92].

### 1.1.2. Profilaktyka zakażeń HBV

Profilaktykę zakażeń HBV można podzielić na profilaktykę nieswoistą (polegającą na przecięciu dróg zakażenia) i swoistą (polegającą na wykorzystaniu układu immunologicznego i niezależną od drogi zakażenia). Profilaktyka nieswoista w placówkach medycznych oraz niemedyceńskich, takich jak np. salony kosmetyczne, tatuażu, akupunktury etc., wykonujących zabiegi z przerwaniem ciągłości skóry lub błon śluzowych, polega na przestrzeganiu prawidłowej dezynfekcji, sterylizacji, ścisłym przestrzeganiu zasad stosowania sprzętu jednorazowego, na właściwym przestrzeganiu procedur medycznych i higienicznych. Nie ma natomiast przeciwwskazań do dopuszczenia do wykonywania tego typu zabiegów osób przewlekle zakażonych HBV.

Profilaktyka swoista polega na zastosowaniu szczepień przeciwko WZW B, w szczególnych przypadkach łącznie z uodpornieniem biernym [71]. Pierwszą szczepionkę przeciwko WZW B zarejestrowano i wprowadzono na rynek w USA | w 1981 r. Była to szczepionka plazmatyczna, I generacji, w której HBsAg był pozyskiwany z surowicy osób przewlekle zakażonych HBV. W 1986 r. wprowadzono na rynek rekombinowaną szczepionkę II generacji, gdzie antygen szczepionkowy był pozyskiwany z komórek drożdży, którym wszczepiono gen kodujący HBsAg. Ta generacja szczepionek jest stosowana do chwili obecnej w postaci monowalentnej lub jako szczepionka skojarzona [92, 151, 149]. W rzadkim przypadku osób, które nie wytwarzają odporności w odpowiedzi na szczepionki II generacji, istnieje możliwość zastosowania szczepionek III generacji, zawierających antygeny pre-S1 i pre-S2. Niestety, w Polsce nie są one dostępne [151, 134].

Szczepienia przeciwko HBV wprowadzono do Programu Szczepień Ochronnych w Polsce w 1989 r. Objęto nimi kolejno:

- w 1989 r. noworodki i niemowlęta urodzone przez matki zakażone HBV;
- w 1990 r. uczniów szkół medycznych, studentów uczelni medycznych, pracowników ochrony zdrowia;
- w 1993 r. osoby z bliskiej styczności z zakażonymi HBV, osoby przewlekle chore, osoby przygotowywane do planowanych zabiegów operacyjnych;
- w latach 1994-1996 cyklem szczepienia podstawowego objęto wszystkie noworodki i niemowlęta, wprowadzając szczepienie sukcesywnie we wszystkich

województwach w Polsce. Pierwsza dawka szczepienia jest podawana w dniu urodzenia równocześnie ze szczepionką przeciw gruźlicy (BCG);

- w 2000 r. młodzież w 14 roku życia;
- w 2003 r. osoby dializowane lub przygotowywane do zabiegów w krążeniu pozaustrojowym [92].

Z czasem odstąpiono od szczepień w 14 r.ż., a szczepienie przed zabiegami operacyjnymi zakwalifikowano do kategorii szczepień zalecanych, która obejmowała również osoby, które ze względu na rodzaj wykonywanej pracy lub tryb życia w sposób szczególny narażone były na zakażenie. Ponadto szczepienia te zalecane są wszystkim osobom do tej pory nieszczepionym w ramach szczepień obowiązkowych, a w szczególności osobom przewlekle chorym oraz podróżującym do regionów o wysokiej częstości nosicielstwa HBV.

Szczepionki monowalentne zarejestrowane i stosowane w Polsce do szczepień ochronnych przeciwko HBV, w dawkach dla dorosłych i dzieci, to:

- Engerix B (Glaxo SmithKline, Belgia);
- HBVaxPro (SANOFI PASTEUR MSD SNC, Francja);
- Hepavax Gene TF (CRU CELL ITALY S.r. l.);
- Euvax (LG Life Sciences Poland) [151, 134, 150]

Szczepionki skojarzone przeciwko HBV zarejestrowane i stosowane w Polsce, to:

- Twinrix Junior i Twinrix Adult (Glaxo SmithKline, Belgia) – przeciwko WZW A i WZW B, w dawkach dla dzieci i dorosłych;
- Infanrix Hexa (Glaxo SmithKline, Belgia) – przeciwko WZW B, błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae b*, w dawkach wyłącznie dla dzieci do 3 roku życia [151, 149, 134, 150]

Stan uodpornienia przeciwko HBV mierzony jest poziomem anty-HBs we krwi. W Polsce, tak jak w większości krajów, przyjęto za poziom ochronny po szczepieniu stężenie przeciwciał o wartości  $>10$  j.m./l (*International Units per liter*). Przeprowadzono liczne badania mające na celu ocenę utrzymywania się przeciwciał w surowicy po zakończeniu szczepień, wykazując wysoką skuteczność i trwałą odpowiedź na szczepienia [155, 53, 85]. U większości dzieci, jak również zdrowych

osób dorosłych w wyniku szczepień uzyskiwano miano anty-HBs o wartościach  $>100$  mIU/ml. W nielicznych przypadkach obserwowano słabszą odpowiedź, w zakresie 10-100 mIU/ml a sporadycznie nawet brak odpowiedzi ( $< 10$  mIU/ml). W badaniach przeprowadzonych wśród pracowników Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, po szczepieniach przeciwko WZW B w latach 1994-1998, stwierdzono, że 3,8% osób dorosłych nie uzyskało prawidłowej odpowiedzi immunologicznej [105]. W badaniach przeprowadzonych wśród dzieci, wykazano odsetek zaszczepionych, którzy nie wytworzyli odpowiedniego miana przeciwciał, na poziomie 0,5-4,0% [88]. Odpowiedź poszczepienna jest często znacznie niższa wśród osób z pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności, jak np. osoby chore na białaczkę, marskość wątroby, biorcy szpiku, osoby zakażone wirusem HIV, pacjenci hemodializowani i chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek. Reasumując, można stwierdzić, że standardowe szczepienie przeciwko WZW B, wykonane zgodnie z zaleceniami producenta, powoduje powstanie ochronnego miana przeciwciał u ponad 96% zdrowych dzieci i młodzieży, a wśród zdrowych osób dorosłych odsetek ten wynosi ponad 90%. Należy podkreślić, że obecnie odstąpiono od podawania dawek przypominających szczepionki przeciwko HBV, gdyż wykazano, że pamięć immunologiczna nawet w przypadku zaniku anty-HBs w surowicy, w sytuacji ponownej ekspozycji na HBV zapewnia szybkie wytworzenie przeciwciał i skuteczną ochronę przed zakażeniem [63, 159]. Można więc przyjąć, że prawidłowo przeprowadzone szczepienia przeciwko HBV chronią przed zakażeniem przez całe życie, z wyjątkiem osób poddanych ciężkiej immunosupresji uniemożliwiającej produkcję przeciwciał [8].

Do profilaktyki swoistej zaliczamy również immunoprofilaktykę bierną zakażeń HBV, która polega na podawaniu hiperimmunizowanej immunoglobuliny anty-HBs. Profilaktyka ta jest wykorzystywana w ramach profilaktyki czynno-biernej, polegającej na równoczesnym podaniu pierwszej dawki szczepionki przeciwko WZW B i swoistej immunoglobuliny anty-HBs. Następnie kontynuuje się cykl szczepienia podstawowego. Wyżej opisana profilaktyka ma zastosowanie w postępowaniu poekspozycyjnym na zakażenie HBV, w profilaktyce zakażeń matczyno-łożyskowych u noworodków matek przewlekle zakażonych HBV, a czasami także przed pilnymi zabiegami operacyjnymi u osoby uprzednio nieszczepionej, gdy jest brak czasu na przeprowadzenie pełnego cyklu szczepień [92, 151].

### 1.1.3. Leczenie zakażeń HBV

Celem leczenia w zakażeniu HBV nie jest eradykacja infekcji, gdyż jest ona niemożliwa do osiągnięcia przy użyciu aktualnie dostępnych leków, a jest nim jedynie ograniczenie replikacji wirusa i poddanie go kontroli układu odpornościowego. W terapii stosowany jest interferon alfa oraz analogi nukleozydowe i nukleotydydowe. Zaletą preparatów zawierających IFN alfa jest przede wszystkim skończony czas terapii, dwukierunkowe działanie obejmujące aktywność wirową i immunostymulacyjną, istotna szansa na eliminację HBsAg i redukcję ilości cccDNA w tkance wątrobowej, oraz obserwowane skuteczne działanie terapii trwające nawet po odstawieniu leku. Niestety znaczącym ograniczeniem w stosowaniu interferonu są liczne i poważne działania uboczne oraz liczne przeciwwskazania. Z kolei terapia analogami (takimi jak Tenofovir, Entecavir, Adefovir czy Lamiwudyna) jest zwykle bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów, jednak musi być prowadzona przez wiele lat, a nierzadko dożywotnio. Jej odstawienie skutkuje często nawrotem replikacji i zaostrzeniem procesu zapalnego, ponadto nie można oczekiwać tu eliminacji HBsAg czy HBV DNA. W niektórych przypadkach istotnym problemem jest występowanie lekooporności.



## 1.2. Zakażenie wirusem HCV

Wirus HCV został odkryty w 1989 r. Jest to otoczkowy, mały kulisty wirus o średnicy 50-65 nm, zaliczony na podstawie molekularnej organizacji genomu, homologii RNA oraz uporządkowania genów do rodziny *Flaviviridae*. Genom jest jednoniciowym RNA, o dodatniej polaryzacji. Białko strukturalne C jest pokryte przez białka otoczkowe E-1 i E-2 oraz białka niestrukturalne NS. Dzięki poznaniu budowy białek strukturalnych i niestrukturalnych możliwe było opracowanie testów serologicznych do wykrywania skierowanych przeciwko nim przeciwciał anti-HCV [98].

Dane uzyskane z sekwencjonowania genomu HCV pozwoliły wykazać różnorodność genetyczną wirusa, który posiada 7 genotypów oraz podtypów w obrębie genotypu, oznaczonych literami alfabetu łacińskiego [19]. Niektóre z genotypów HCV (1a, 2a, 2b) występują powszechnie, w różnych szerokościach geograficznych. Inne ograniczają swoje występowanie do niewielkich obszarów, jak np. genotyp 4a w Egipcie, czy 5a w południowej Afryce. W USA i w Europie zachodniej, najczęściej można spotkać genotypy 1a, 1b, 2a, 2b i 3a. W południowej i wschodniej Europie występuje głównie typ 1b [118]. W Polsce wśród osób dorosłych, zarówno chorych jak i bezobjawowych nosicieli, najczęściej wykrywany był genotyp 1b, rzadziej 3a [22]. U dzieci najczęściej dochodziło do zakażenia genotypem 1a. Poszczególne genotypy HCV odmiennie reagują na leczenie.

HCV można wyizolować z krwi, znajduje się również w hepatocytach, mononuklearach krwi obwodowej (zakaża również limfocyty B), w komórkach ośrodkowego układu nerwowego, w płynie mózgowo-rdzeniowym [19, 157]. Jest on inaktywowany częściowo w temperaturze 100 °C już po okresie 5 minut. Oczywiście najlepsze wyniki inaktywacji HCV można osiągnąć podczas autoklawowania [98].

Do zakażenia HCV dochodzi, podobnie jak w przypadku HBV, poprzez przerwanie ciągłości tkanek podczas różnych zabiegów medycznych, kosmetycznych i upiększających, w trakcie których używany był sprzęt zakażony, poddany niewłaściwej sterylizacji. Dawką zakażającą jest w tym przypadku odpowiednik 100 cząsteczek HCV [68, 66].

Do czynników ryzyka zakażenia HCV można zaliczyć:

- zakażenia jatrogenne, związane z częstym kontaktem z szeroko pojętą opieką zdrowotną, w tym liczne hospitalizacje, zabiegi terapeutyczne i diagnostyczne, przetoczenia preparatów krwi, hemodializa, przeszczepy narządów. Również leczenie ambulatoryjne, jak np. zabiegi stomatologiczne lub inwazyjne zabiegi diagnostyczne stanowią istotny czynnik ryzyka [20, 145, 122, 55, 120, 17, 18, 15, 78, 60, 48, 72];
- stosowanie narkotyków drogą iniekcji dożylnych [16];
- korzystanie z zakładów kosmetycznych, tatuażu, akupunktury, itp.;
- narażenie związane z zawodem medycznym;
- częsta zmiana partnerów seksualnych, homoseksualizm mężczyzn [68, 74, 136, 162].

W Europie, jak również w wielu innych państwach na świecie, za dominujący czynnik szerzenia się HCV, uważa się używanie niejałowego sprzętu podczas dożylnego stosowania narkotyków [33]. Zdecydowanie mniej istotnym czynnikiem narażenia jest transmisja wirusa podczas kontaktów heteroseksualnych, jak również zakażenie drogą wertykalną [77]. W Polsce uznaje się, że istotnym czynnikiem narażenia jest ekspozycja na system ochrony zdrowia, skutkująca zakażeniami jatrogennymi, w szczególności wewnątrzszpitalnymi [46, 144, 165]. Jest to pośrednio związane ze wzrastającą liczbą wykonywanych inwazyjnych zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych. Jednak głównym ryzykiem jest tu używanie źle wysterylizowanego sprzętu wielokrotnego użytku, powtórne użycie narzędzi jednorazowych lub ekspozycja zawodowa personelu medycznego. Potencjalnym zagrożeniem jest również nieprzestrzeganie zasad ostrożności podczas czynności pielęgnacyjnych (np. golenie, obcinanie paznokci) w zakładach opieki długoterminowej.

Okres wylegania zakażenia HCV wynosi od 2 do 20 tygodni [58]. Pod względem obrazu klinicznego zdecydowana większość przypadków zakażeń HCV przebiega w początkowym okresie bez objawów charakterystycznych dla typowego ostrego WZW, w związku z czym zakażenia te są w niewielkim tylko odsetku wykrywane w fazie ostrego zakażenia [144]. Objawy występują u zaledwie 20% zakażonych i często są niecharakterystyczne (przewlekłe zmęczenie, bóle mięśni i stawów, pogorszenie apetytu), dlatego rzadko są interpretowane jako choroby

wątroby. Przyjmuje się szacunkowo, że około 15% zakażonych HCV jest w stanie spontanicznie wyeliminować HCV w fazie ostrej. W takich przypadkach mamy do czynienia z intensywną humoralną i komórkową odpowiedzią układu immunologicznego na zakażenie HCV [21]. U większości zakażonych (do 85%) proces chorobowy przechodzi w postać przewlekłego WZW [139]. Wirus nie tylko intensywnie replikuje w organizmie osoby zakażonej, ale także poprzez liczne mutacje powoduje powstanie heterogenicznych populacji HCV w różnych kompartmentach organizmu. Mamy wówczas do czynienia z wystąpieniem zakażenia o zróżnicowanej antygenowości, które jest trudne do samoistnego wyeliminowania przez organizm [21]. Przewlekłe WZW HCV prowadzi często do marskości wątroby, HCC i zgonu. W Europie 60%-70% przypadków HCC jest następstwem zakażenia HCV, 10%-15% w wyniku zakażenia HBV, 20% z powodu nadużywania alkoholu, 10% stanowią inne czynniki [126, 109, 101]. Przewlekłe WZW C może również powodować liczne powikłania pozawątrobowe, wynikające między innymi z zakażenia limfocytów B, takie jak: krioglobulinemia, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, kłębuszkowe zapalenie nerek, porfiria skórna późna, liszaj płaski [40, 26, 61].

Niestety, wykrycie zakażenia HCV ma miejsce zazwyczaj przypadkowo, wiele lat po zakażeniu, nierzadko u pacjentów w wieku 30-50 lat, gdy występuje już zaawansowany proces przebudowy marskiej wątroby. Diagnostyka laboratoryjna zakażenia HCV zaczyna się zwykle od stwierdzenia nieprawidłowości w zakresie podstawowych badań wątroby, takich jak zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), wzrost fosfatazy alkalicznej (ALP), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), bilirubiny. Potwierdzeniem zakażenia w pierwszym etapie jest uzyskanie dodatniego wyniku badania serologicznego w kierunku obecności anty-HCV. W drugim etapie wynik ten należy potwierdzić poprzez wykonanie badania molekularnego, wykrywającego obecność RNA HCV w surowicy – pozwalają one określić ilościowo poziom wirerii, jak również określić genotyp wirusa. Są one niezbędnym elementem potwierdzenia aktywnego zakażenia HCV, gdyż jak wspomniano powyżej istnieje 15% szansa na spontaniczną eliminację zakażenia w fazie ostrej – z pozostawieniem jedynie wykrywalnych w surowicy przeciwciał.

W diagnostyce ostrego WZW HCV pierwszym markerem infekcji jest HCV RNA, wykrywalny już w okresie 1-3 tygodni od momentu zakażenia. Przeciwciała

pojawiają się dopiero po okresie tzw. okienka serologicznego, w czasie 4-10 tygodni od zakażenia [98, 29].

### 1.2.1. Epidemiologia zakażeń HCV

Jak już wspomniano powyżej, do zakażenia HCV dochodzi głównie poprzez kontakt z zakażoną krwią i płynami ustrojowymi chorego, ale także (znacznie rzadziej) na drodze seksualnej oraz w wyniku zakażeń maczyno-płodowych.

Rzeczywista liczba osób zakażonych HCV na świecie jest obecnie bardzo trudna do oszacowania. Wynika to przede wszystkim z głównie bezobjawowego lub skąpoobjawowego przebiegu zakażenia [61, 160]. Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że zakażeniu uległo około 3% populacji światowej, co aktualnie odpowiada ponad 200 mln ludzi [19, 166]. Szacuje się, że każdego roku na świecie zakażeniu ulega 3-4 mln osób [40, 14, 67]. Jednocześnie każdego roku na świecie stwierdza się około 350 tysięcy zgonów, spowodowanych powikłaniami zakażenia HCV [116, 28]. Najwyższy odsetek osób zakażonych występuje w krajach Afryki, Azji, w Ameryce Południowej (5-10%) oraz w Europie Wschodniej (> 2%) w porównaniu do Europy Zachodniej i USA [90, 82, 40, 25].

W Polsce szacuje się, że zakażeniu uległo około 730 tys. osób (wykrywalna w surowicy obecność anty-HCV), z czego aktywną replikację wirusa można stwierdzić u około 230 tys. osób (wykrywalny HCV RNA w surowicy).

### 1.2.2. Profilaktyka zakażeń HCV

Jak dotąd nie udało się opracować szczepionki przeciwko zakażeniu HCV, nie jest również dostępna profilaktyka bierna. Powodem są m.in. duża zmienność genetyczna HCV („umykanie układowi odpornościowemu”), trudności z doбором łatwo dostępnego modelu doświadczalnego i z uzyskaniem wydajnej hodowli komórkowej wirusa [40, 151, 66, 62].

W związku z powyższym dostępna jest wyłącznie nieswoista profilaktyka zakażeń HCV, podobna do stosowanej w profilaktyce HBV. Jednym z podstawowych kierunków działań są tu badania dawców krwi i narządów. W Polsce badania serologiczne kandydatów na dawców krwi wprowadzono pod koniec 1992 r. Od 1999 r. zaczęto przeprowadzać molekularne badania w kierunku obecności HCV-RNA. Początkowo badania te wykonywano jedynie w osoczu przeznaczonym do frakcjonowania, natomiast od 2002 r. badani są wszyscy dawcy krwi [49].

Szczególnie ważne jest zapobieganie zakażeniom jatrogennym w placówkach medycznych i pozamedycznych. Jest to ściśle związane z prawidłowym przestrzeganiem procedur sterylizacji, dezynfekcji, szczególnie dotyczących autoklawowania. Ważnym aspektem profilaktycznym dotyczącym zakażeń HCV jest odpowiednia i profesjonalna edukacja zdrowotna całego społeczeństwa w zakresie zakażeń, których drogą transmisji jest krew [74, 116, 127].

Oprócz fachowych pracowników systemu ochrony zdrowia wiedza na temat czynników ryzyka i procedur zapobiegających zakażeniom HCV powinna być bardzo dobrze znana wśród osób przeprowadzających zabiegi kosmetyczne z przerwaniem ciągłości skóry czy błon śluzowych: kosmetologów, fryzjerów, tatuażystów etc.

### 1.2.3. Leczenie zakażeń HCV

Pierwszym preparatem zastosowanym w leczeniu zakażenia HCV na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku był interferon alfa podawany podskórnie. Skuteczność takiej terapii, mierzona trwałą eliminacją HCV RNA (tzw. ang.: *sustained virological response* – SVR), wynosiła około 6%. Stopniowo zwiększano skuteczność terapii poprzez dołączenie rybawiryny, wprowadzenie preparatów pegylowanego INF alfa. Od roku 2014 zastosowano terapie całkowicie bezinterferonowe (z użyciem inhibitorów proteazy, inhibitorów polimerazy oraz inhibitorów NS5a), a nawet bez rybawiryny. Obecnie stosowane leczenie cechuje się bardzo wysoką skutecznością (SVR na poziomie 95-100%), jest stosunkowo krótkotrwałe (8-12 tygodni, w szczególnych sytuacjach klinicznych do 24 tygodni) i pozbawione istotnych działań ubocznych, typowych dla interferonu. Terapie te są jednak niezwykle kosztowne.

## 2. Cele pracy

Celami niniejszej pracy były:

- I. Retrospektywna analiza epidemiologii zachorowań na WZW B i WZW C wśród mieszkańców Gdańska w latach 1990-2010, ze szczególnym uwzględnieniem:
  - a) potencjalnych miejsc i dróg zakażenia,
  - b) zdefiniowania grup szczególnie narażonych na te infekcje, przede wszystkim w obrębie placówek systemu ochrony zdrowia.
- II. Ocena częstości występowania ostrego WZW B wśród osób uprzednio szczepionych przeciwko HBV.

### 3. Materiał i metody

Niniejsza praca jest retrospektywną analizą danych zawartych w standardowych kartach wywiadu epidemiologicznego dotyczących wszystkich zgłoszeń zachorowań na WZW B i WZW C w latach 1990-2010 z terenu miasta Gdańska (w sumie 21 lat). Łącznie w analizowanym okresie zgłoszono 1091 przypadków WZW B i 566 przypadków WZW C, nie było zgłoszeń obejmujących jednocześnie zakażenia HBV i HCV.

Zachorowania te podlegały ustawowemu obowiązkowi zgłaszania, zgodnie z aktualną w danym roku definicją przypadku, przy czym definicje te ewoluowały w kolejnych latach. W przypadku WZW B w latach 1990-2005 zgłaszaniu podlegały objawowe przypadki zakażenia HBV (rozumiane zarówno jako występowanie objawów klinicznych jak i stwierdzenie nieprawidłowości laboratoryjnych wskazujących na uszkodzenie wątroby), potwierdzone obecnością HBsAg w surowicy. W roku 2005 wprowadzono rozróżnienie na ostre i przewlekłe zakażenie HBV. Jako definicję przypadku ostrego zakażenia HBV przyjęto występowanie objawów klinicznych ostrego wirusowego zapalenia wątroby przy współistnieniu dodatniego wyniku badania w kierunku obecności anty-HBc w klasie IgM lub wykrycie HBV DNA w surowicy. Definicja ta funkcjonowała do 2008 r., a w 2009 r. zmodyfikowano ją – ostre zakażenie HBV zdefiniowano jako współwystępowanie objawów klinicznych oraz (wyłącznie) anty-HBc w klasie IgM. W praktyce nie było obowiązku zgłaszania przewlekłych zakażeń HBV, które wcześniej zostały zgłoszone jako ostre.

W przypadku zakażenia HCV w latach 1990-1993 dopiero wprowadzano do użycia pierwsze, jeszcze niedoskonałe, testy serologiczne pozwalające na wykrycie zakażenia HCV. Do roku 2009 zgłaszaniu podlegały przypadki objawowe klinicznie, w których stwierdzono wzrost AST, ALT i wykazano obecność anty-HCV. Nie mają tutaj rutynowego zastosowania testy wykrywające przeciwciała w klasie IgM, przy czym podkreślić należy, że aż do końca lat dziewięćdziesiątych trwały intensywne prace nad poprawą czułości i swoistości wprowadzanych na rynek testów serologicznych w kierunku zakażenia HCV. W roku 2005 jako kryterium rozpoznania, oprócz objawów klinicznych, przyjęto wykrycie w surowicy dodatkowo HCV RNA. Od roku 2009 zgłaszaniem objęto każdy przypadek samego wykrycia w surowicy HCV RNA, bez względu na występowanie, lub nie objawów klinicznych.

Należy podkreślić, że wywiady zawarte w kartach zgłoszeń zakażenia HBV i HCV zbierane były przez fachowych pracowników Państwowej Inspekcji Sanitarnej, oni też wypełniali karty zgłoszenia. W badanym okresie w większości przypadków karty wypełniane były przez zespół tych samych trzech osób.

Za początek analizowanego okresu przyjęto rok 1990, gdyż w roku tym zaczęły być dostępne w znaczącym zakresie szczepienia ochronne przeciwko zakażeniu HBV i pierwsze serologiczne testy diagnostyczne w kierunku zakażenia HCV.

Standardowa karta wywiadu epidemiologicznego używana w latach 1990-2010 i wykorzystana w niniejszej pracy powstała jeszcze w latach pięćdziesiątych XX wieku, celem opisu wywiadu epidemiologicznego tzw. WZW „pokarmowego” i „wszczepiennego” – takie rozróżnienie funkcjonowało w tamtym okresie. Definicja przypadku, wobec braku dostępności do badań serologicznych, opierała się wówczas na objawach klinicznych i szczegółowych danych epidemiologicznych zgłaszanych przez chorego. Karta ta została zastąpiona nowszą wersją, uwzględniającą aktualny stan wiedzy i dostępność do nowoczesnych badań laboratoryjnych, w roku 2011. Dlatego też niniejsza analiza została zakończona na roku 2010. W przeprowadzonym retrospektywnym badaniu, uwzględniono wszystkie kolejne karty z terenu miasta Gdańska, wypełniane w związku z rozpoznaniem zakażenia HBV i HCV w latach 1990-2010.

Analizie opisowej i porównawczej poddano następujące informacje uzyskane z kart wywiadu epidemiologicznego: zanonimizowane dane demograficzne, dane dotyczące potencjalnych dróg i miejsc zakażenia, zachowań ryzykownych w odniesieniu do zakażenia HBV i HCV oraz dane środowiskowe dotyczące miejsca pracy i zamieszkania a także działań profilaktycznych podjętych w wyniku rozpoznania zakażenia HBV lub HCV. Uzyskane informacje wprowadzono do bazy danych programu Microsoft Access 2013, a następnie poddano analizie statystycznej w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel 2013, (Microsoft Office 2013-numer licencji 64299745) oraz programu Epi-Info 7.2.1.0. Wyniki odniesiono do danych statystycznych dotyczących liczby mieszkańców miasta Gdańska w zależności od płci i grup wiekowych w analizowanym okresie uzyskanych z Głównego Urzędu Statystycznego, filia w Gdańsku.



## 4. Wyniki

### 4.1. Epidemiologia zakażeń HBV

Na rycinie 1 przedstawiono liczbę zarejestrowanych ankiet zgłoszenia zakażenia HBV na terenie miasta Gdańska w latach 1990-2010 z podziałem na pięcioletnie okresy. Ostatni okres ze względu na stosunkowo niedużą liczbę ankiet obejmuje 6 lat.

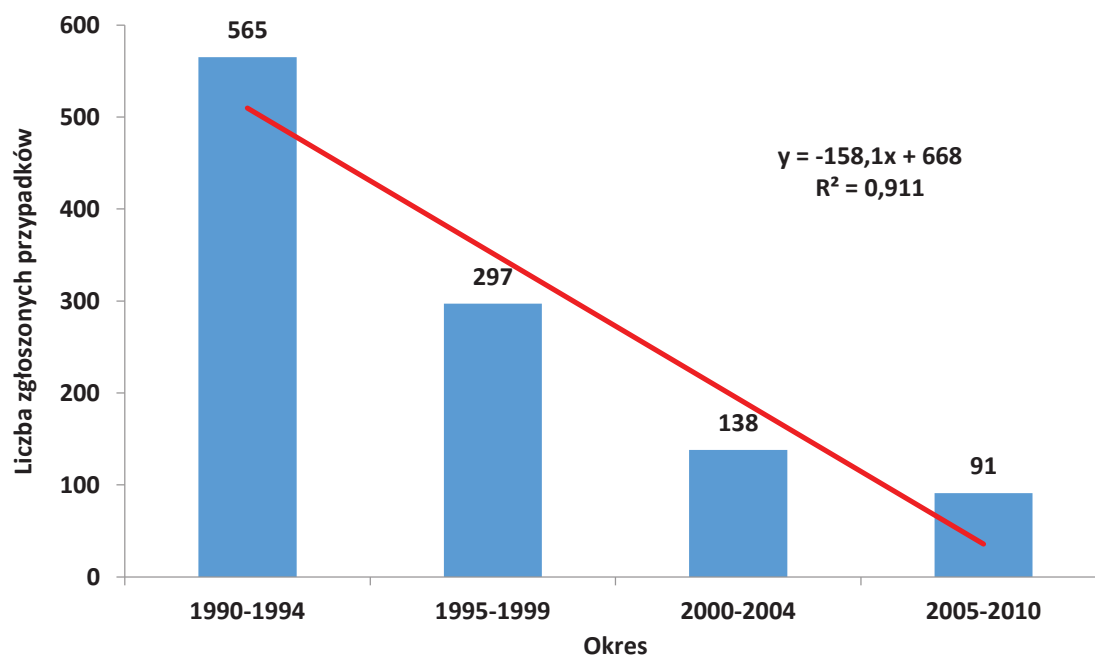
Rycina 2 przedstawia szczegółowe zmiany w zapadalności w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców na ostre WZW B w Gdańsku w kolejnych latach analizowanego okresu, z podziałem na następujące główne grupy wiekowe: 0-19 lat, 20-39 lat oraz  $\geq 40$  lat. Wartości zapadalności uzyskano na podstawie liczby zgłoszeń przesłanych w danym roku w odniesieniu do liczby mieszkańców z danej grupy wiekowej- wartości te uzyskano z Urzędu Statystycznego w Gdańsku.

Na rycinie 3 przedstawiono uśrednione wartości zapadalności na ostre WZW B w Gdańsku z podziałem na okresy: 1990-1996, 1997-2004 oraz 2005- 2010, z wyliczeniem wartości poszczególnych trendów przy założeniu, że mają one charakter liniowy oraz odpowiadających im wartości  $R^2$ . Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy trendami spadku zapadalności na WZW HBV pomiędzy tymi trzema grupami wiekowymi.

Na rycinie 4 przedstawiono zmiany zapadalności na WZW B w analizowanym okresie z podziałem w zależności od płci, przy czym wykazano statystycznie znamienne szybsze spadki zapadalności wśród kobiet niż wśród mężczyzn ( $\chi^2$  w modyfikacji Mantel-Haenszel = 5,69 ,  $p < 0,017$ ).

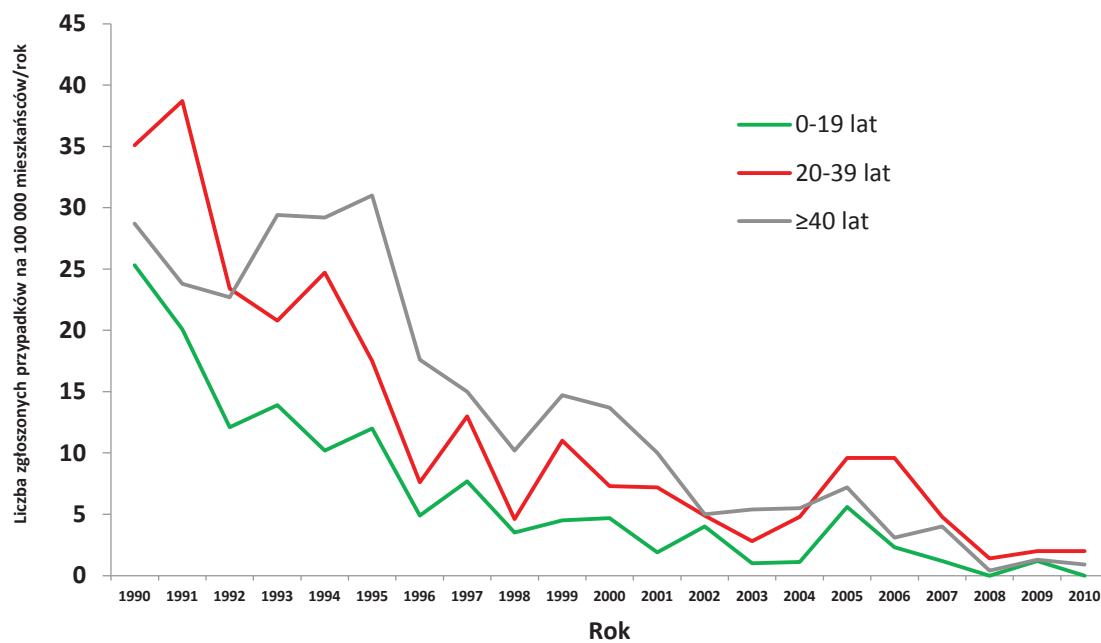
Ryc. 1

Ilość zgłoszonych zakażeń HBV w Gdańsku w latach 1990-2010.



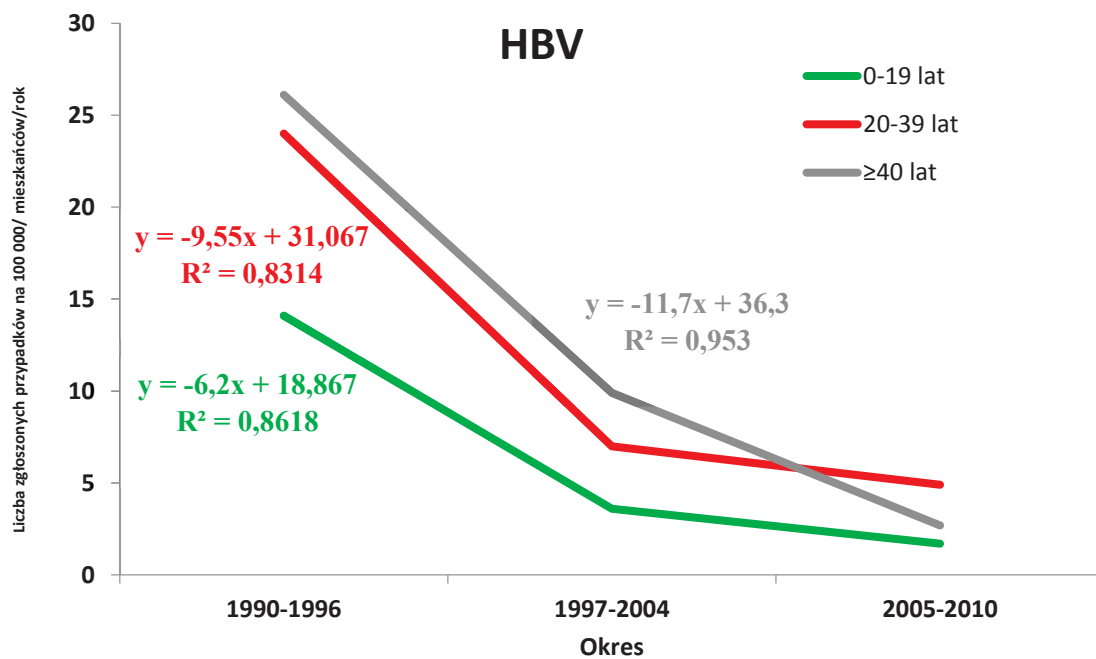
Ryc. 2

Zapadalność na WZW typu B w Gdańsku w latach 1990-2010 z podziałem na grupy wiekowe.



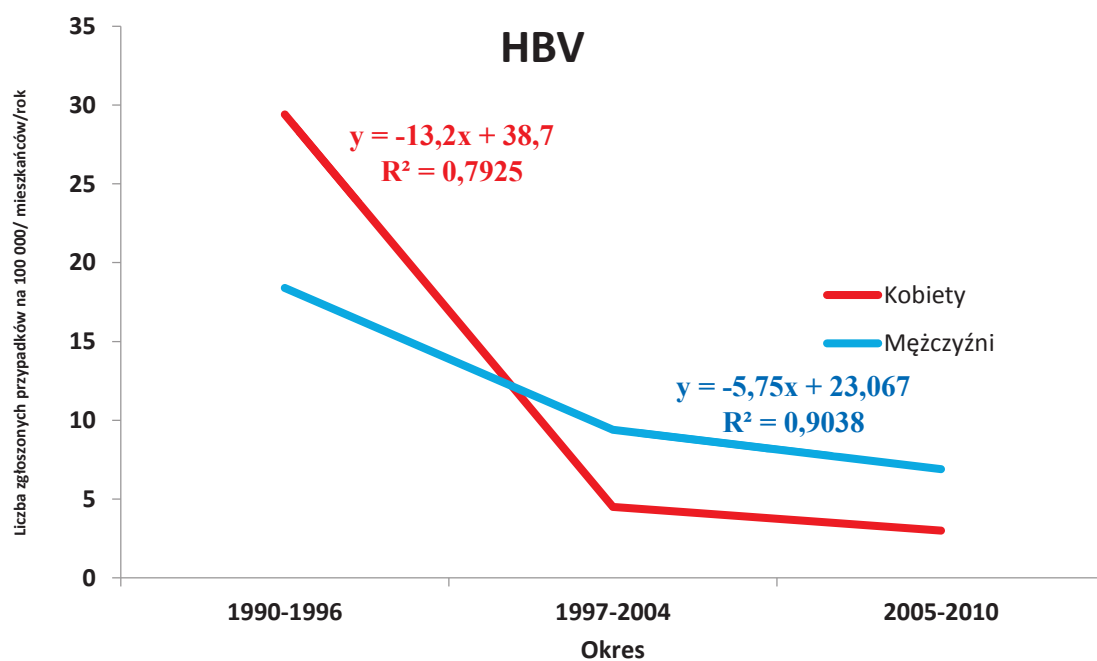
Ryc. 3

Średnia zapadalność na WZW typu B w Gdańsku z podziałem na grupy wiekowe w okresach: 1990-1996, 1997-2004 i 2005-2010.



Ryc. 4

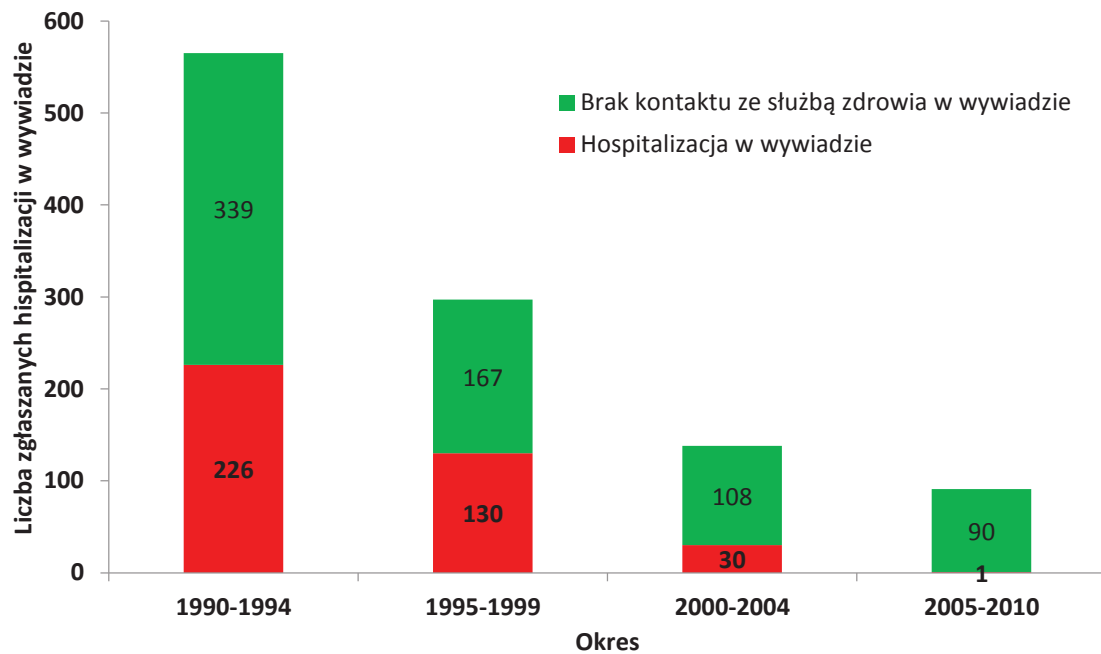
Średnia zapadalność na WZW typu B w Gdańsku w latach 1990-2010 w zależności od płci w grupie wiekowej 20-39 lat.



Rycina 5 przedstawia częstość zgłaszania w wywiadzie faktu kontaktu z systemem ochrony zdrowia w okresie sześciu miesięcy poprzedzających zachorowanie na WZW B w Gdańsku, z podziałem na cztery okresy: 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 oraz 2005-2010. Wykazano statystycznie znamienne spadki częstości hospitalizacji zgłaszanych w wywiadzie w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV, ( $\chi^2$  w modyfikacji Mantel-Haenszel = 49,93,  $p < 0,001$ ).

Ryc. 5

Występowanie hospitalizacji w okresie sześciu miesięcy poprzedzających zachorowanie na WZW typu B zgłaszanych w wywiadzie przez gdańskich pacjentów w latach 1990-2010.



Rycina 6 przedstawia częstość z jaką osoby z rozpoznaniem zakażenia HBV wskazywały poszczególne gdańskie szpitale jako miejsce hospitalizacji w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie WZW w latach 1990-2010.

Na rycinie 7 wykazano bezwzględne wartości liczby zgłaszanych przez pacjentów hospitalizacji w szpitalach numer 1 i 4 w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV w analizowanym okresie. Wobec braku dostępu do danych na temat liczby hospitalizowanych pacjentów nie można było wyliczyć wartości zapadalności na zakażenie HBV dla każdego z tych szpitali.

Rycina 8 przedstawia rodzaje oddziałów szpitalnych, na których hospitalizowani byli pacjenci w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV.

Rodzaj pracy zawodowej wykonywanej przez osoby ze zgłoszeniem rozpoznania zakażenia HBV zawiera rycina 9.

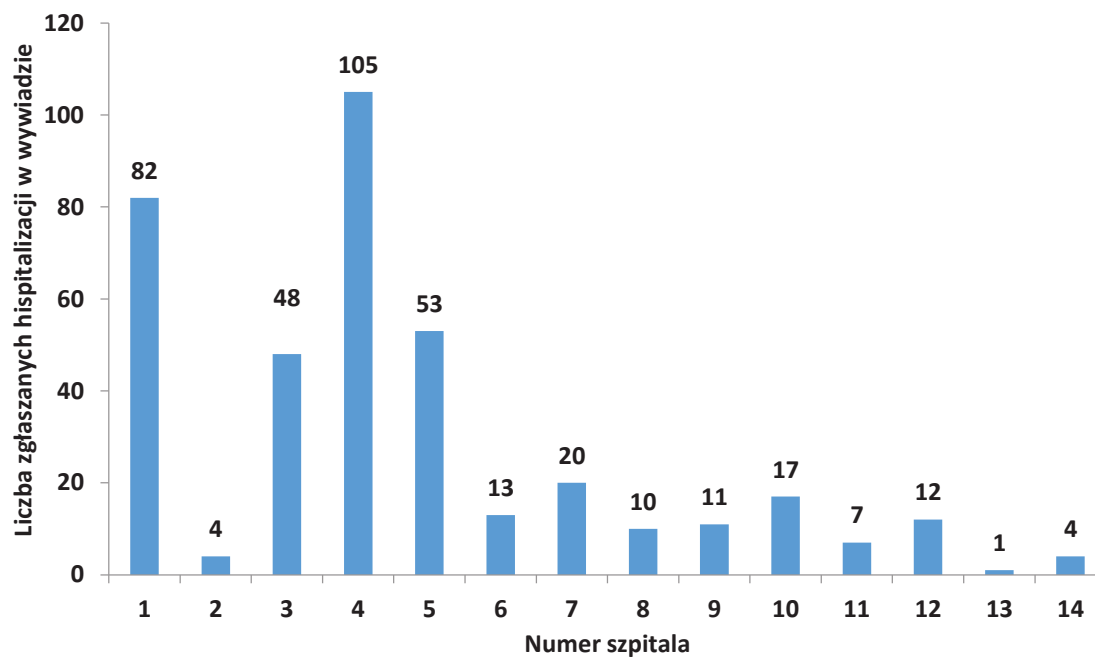
Rycina 10 opisuje odsetek osób zgłaszających przebytą hospitalizację w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV w latach 1990-1996, 1997-2004 i 2005-2010 z podziałem na grupy wiekowe: 0-19, 20-39 i  $\geq 40$  lat. Wykazano znamiennej statystycznie spadek częstości zgłaszanych poprzedzających hospitalizacji w stosunku do wszystkich rozpoznanych przypadków zakażenia HBV ( $\chi^2$  w modyfikacji Mantel-Haenszel = 54,21,  $p < 0,001$ ) w analizowanym okresie. Znamienność statystyczną wykazano dla trendu spadkowego w grupie wiekowej 0-19 lat ( $\chi^2$  w modyfikacji Mantel-Haenszel = 5,69,  $p < 0,017$ ) oraz  $\geq 40$  lat ( $\chi^2$  w modyfikacji Mantel-Haenszel = 41,82,  $p < 0,001$ ), natomiast w grupie wiekowej 20-39 trend ten nie był znamiennej statystycznie ( $\chi^2$  w modyfikacji Mantel-Haenszel = 0,98,  $p = 0,32$ ).

Na rycinie 11 przedstawiono częstość zgłaszania przebytych uprzednio szczepień przeciwko HBV wśród osób z rozpoznaniem zakażenia HBV.



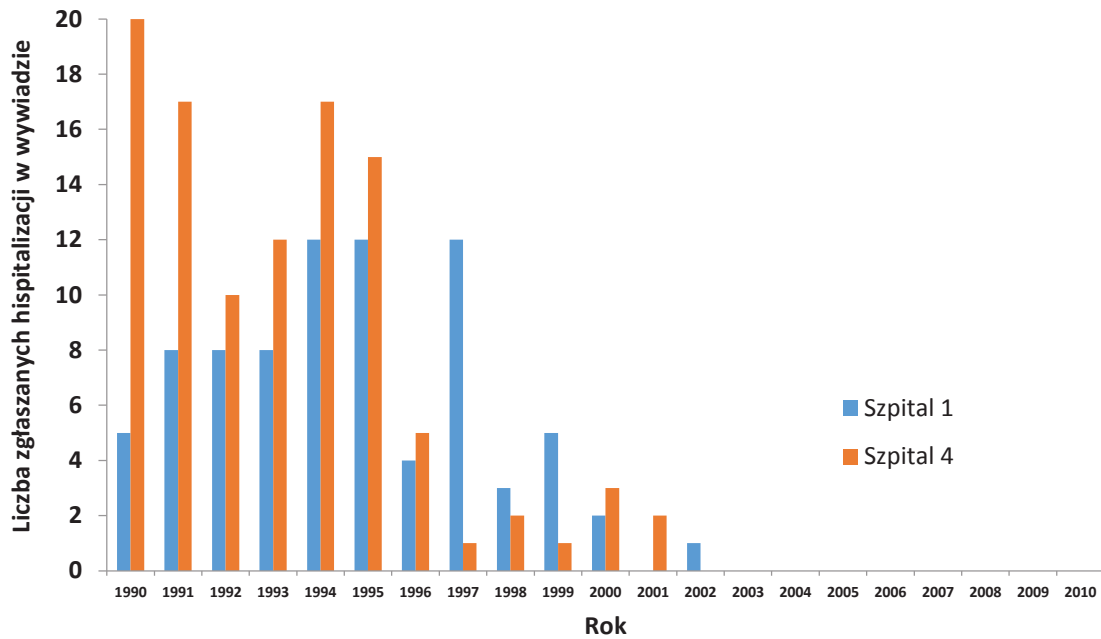
Ryc. 6

Hospitalizacje w poszczególnych gdańskich szpitalach zgłaszane w wywiadzie przez pacjentów w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV w latach 1990-2010.



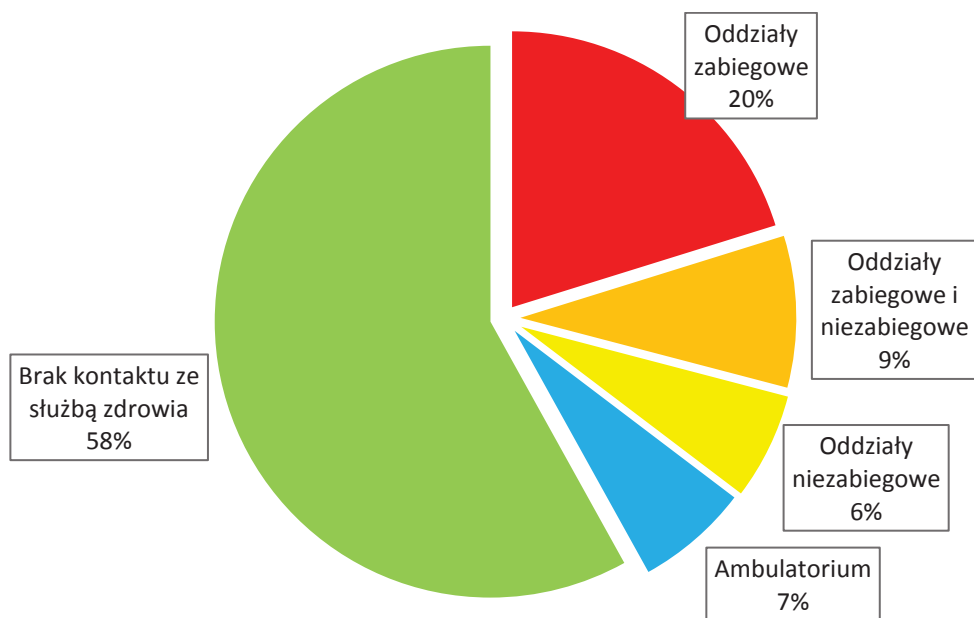
Ryc. 7

Hospitalizacje w szpitalu numer 1 i 4 zgłaszane w wywiadzie przez pacjentów w okresie 6 miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV w latach 1990-2010.



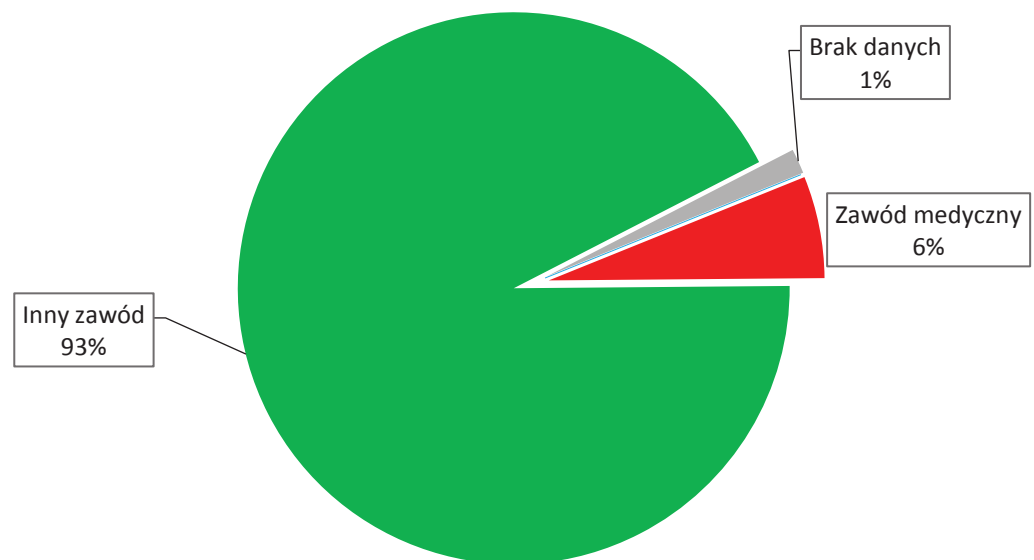
Ryc. 8

Rodzaje placówek systemu ochrony zdrowia, z którymi kontaktowali się gdańscy pacjenci w okresie sześciu miesięcy poprzedzających zachorowanie na WZW typu B w latach 1990-2010.



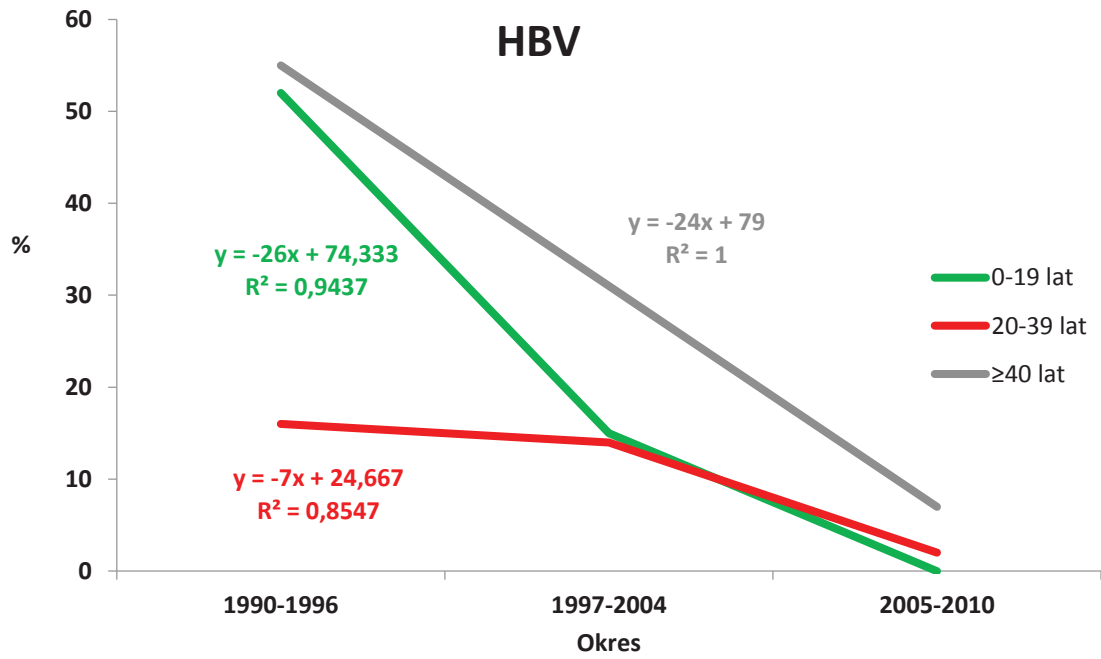
Ryc. 9

Rodzaj aktywności zawodowej deklarowany przez gdańskich pacjentów, u których zgłoszono zachorowanie na WZW typu B w latach 1990-2010.



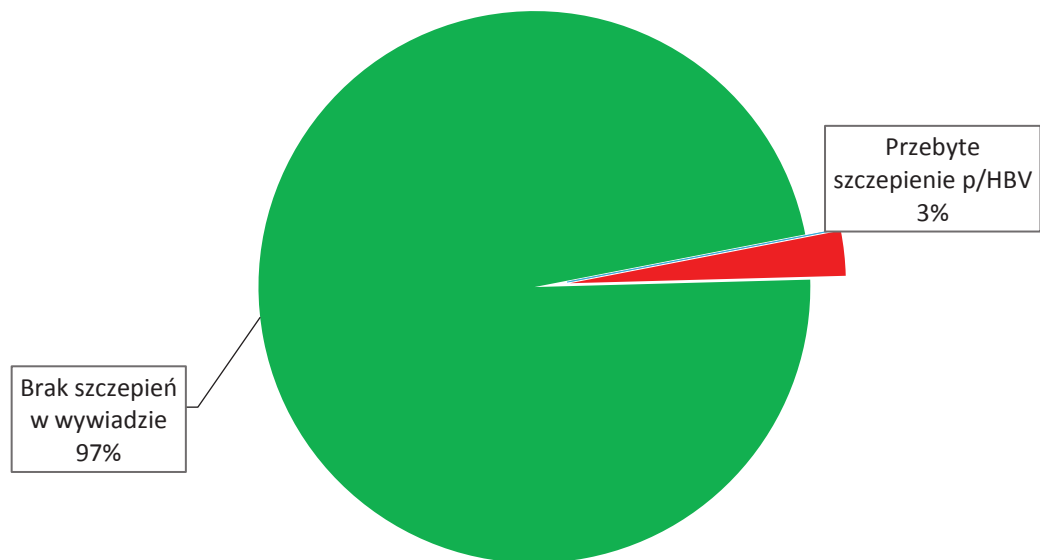
Ryc. 10

Odsetek pacjentów zgłaszających w wywiadzie hospitalizację w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV w Gdańsku w latach 1990-2010 z podziałem na grupy wiekowe.



Ryc. 11

Deklarowane w wywiadzie przebyte szczepień przeciwko zakażeniu HBV wśród gdańskich pacjentów, u których zgłoszono zachorowanie na WZW typu B w latach 1990-2010.



## 4.2. Epidemiologia zakażeń HCV

Na rycinie 12 przedstawiono liczbę zgłaszanych przypadków rozpoznania zakażenia HCV w okresach: 1993-1998, 1999-2004 i 2005-2010.

Zapadalność w poszczególnych latach tego okresu wraz z podziałem na grupy wiekowe obrazuje rycina 13.

Średnią zapadalność na zakażenie HCV w poszczególnych grupach wiekowych i opisanych powyżej okresach czasu zawiera rycina 14, przy czym nie wykazano znamiennej statystycznie różnic w trendach zapadalności pomiędzy tymi grupami.

Rycina 15 obrazuje liczbę hospitalizacji w poszczególnych gdańskich szpitalach zgłoszonych w okresie ostatnich sześciu miesięcy przez osoby, u których rozpoznano zakażenie HCV w latach 1997-2010.

Rycina 16 przedstawia analogiczne zgłoszenia dotyczące hospitalizacji w szpitalu numer 1 w poszczególnych latach tego okresu.

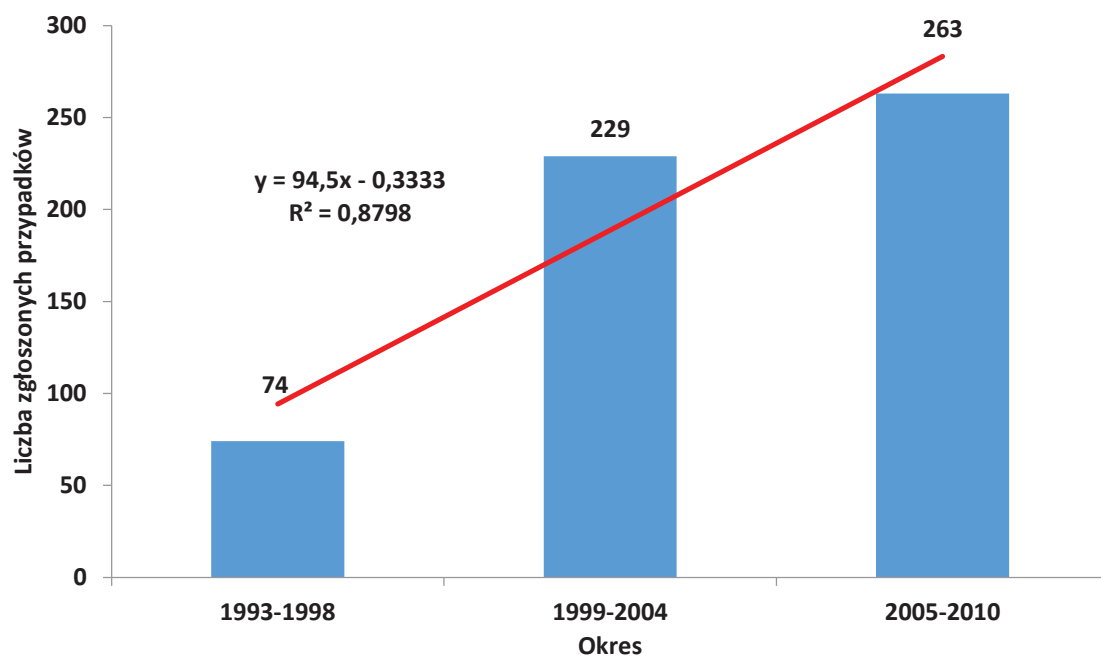
Rycina 17 opisuje rodzaje oddziałów, na których były hospitalizowane osoby, u których w późniejszym czasie rozpoznano zakażenie HCV

Częstość występowania zawodowego narażenia na zakażenie HCV wśród osób, u których rozpoznano to zakażenie w Gdańsku w latach 1993-2010 przedstawiono na rycinie 18.

Częstość zgłaszania w wywiadzie faktu przebycia jakiegokolwiek hospitalizacji w ciągu ostatnich sześciu miesięcy przed rozpoznaniem zakażenia HCV z podziałem na okresy 1997-2004 i 2005-2010 przedstawiono na rycinie 19. Wykazano, że tego typu zgłoszenia w okresie 2005-2010 występowały statystycznie znamienne rzadziej niż w poprzedzającym okresie 1997-2004 ( $\chi^2$  w modyfikacji Mantel-Haenszel = 30,42 ,  $p < 0,001$ ).

Ryc. 12

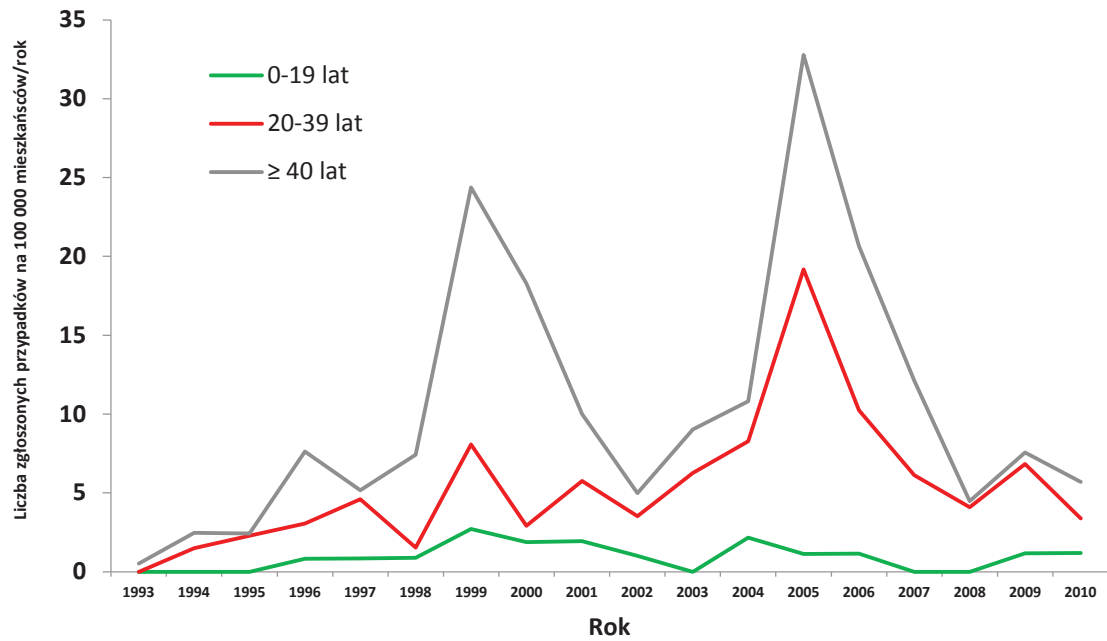
Ilość zgłoszonych zakażeń HCV w Gdańsku w latach 1993-2010.





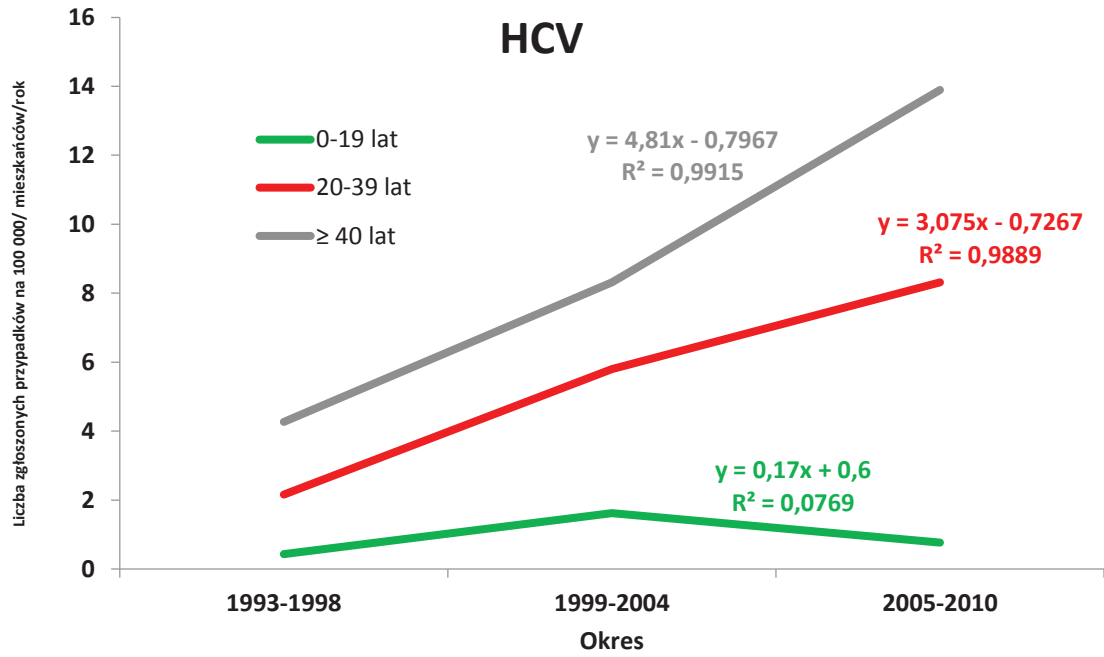
Ryc. 13

Zapadalność na wirusowe zapalenie wątroby typu C w Gdańsku w latach 1993-2010 z podziałem na grupy wiekowe.



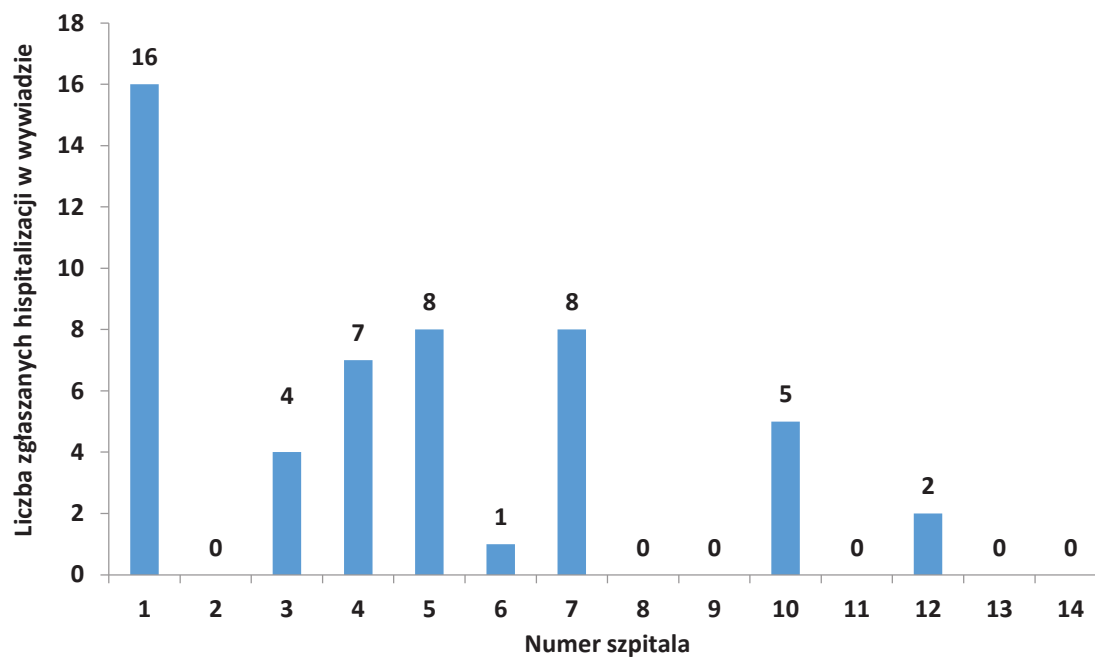
Ryc. 14

Średnia zapadalność na wirusowe zapalenie wątroby typu C w Gdańsku z podziałem na grupy wiekowe w okresach: 1993-1998, 1999-2004 i 2005-2010.



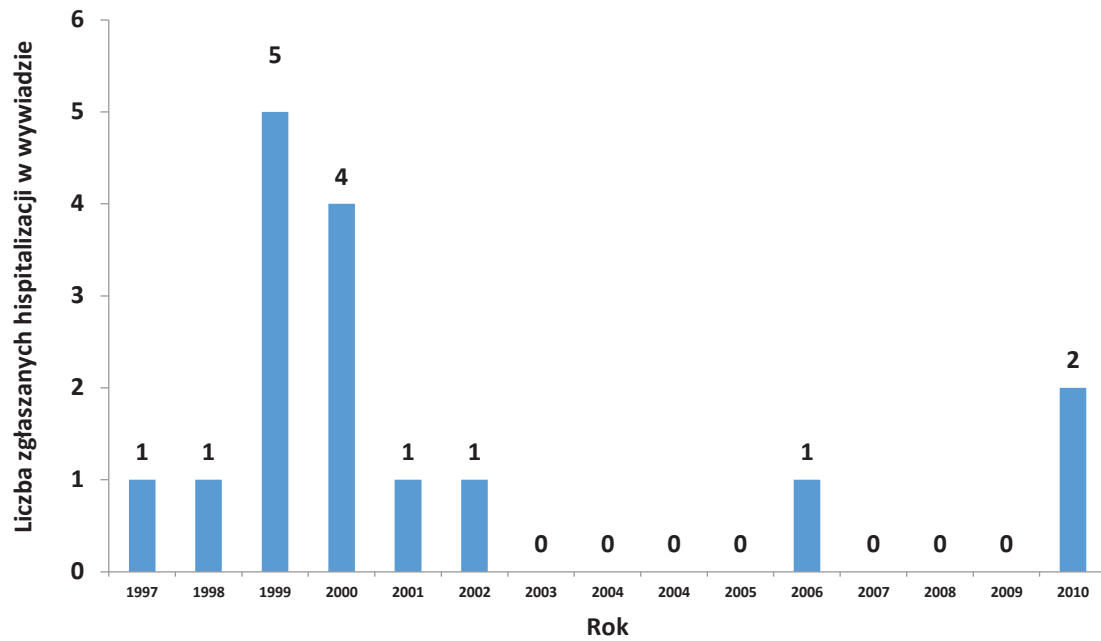
Ryc. 15

Hospitalizacje w poszczególnych gdańskich szpitalach zgłaszane w wywiadzie przez pacjentów w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HCV w latach 1997-2010.



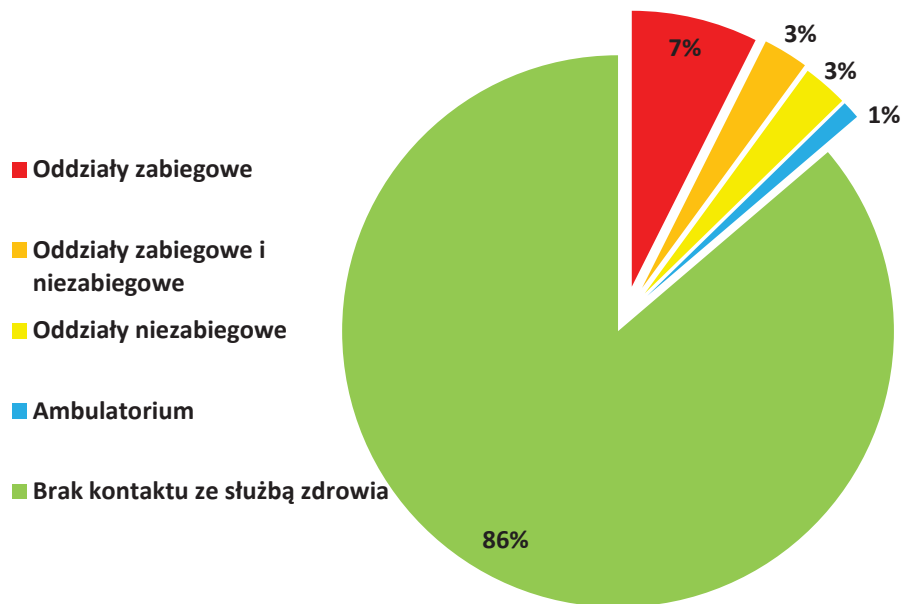
Ryc. 16

Hospitalizacje w szpitalu numer 1 zgłaszane w wywiadzie przez pacjentów w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HCV w latach 1997-2010.



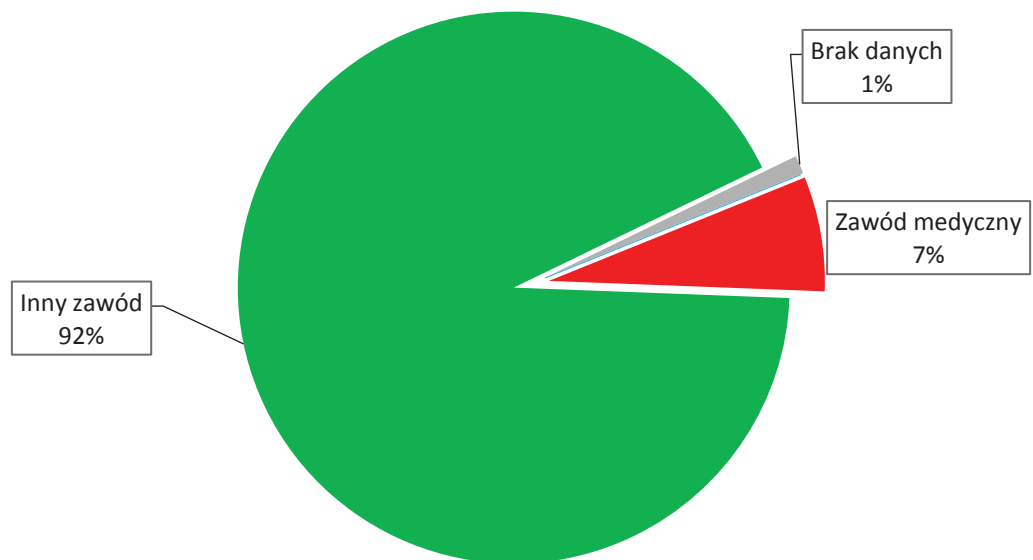
Ryc. 17

Rodzaje placówek systemu ochrony zdrowia, z którymi kontaktowali się gdańscy pacjenci w okresie sześciu miesięcy poprzedzających zachorowanie na WZW typu C w latach 1997-2010.



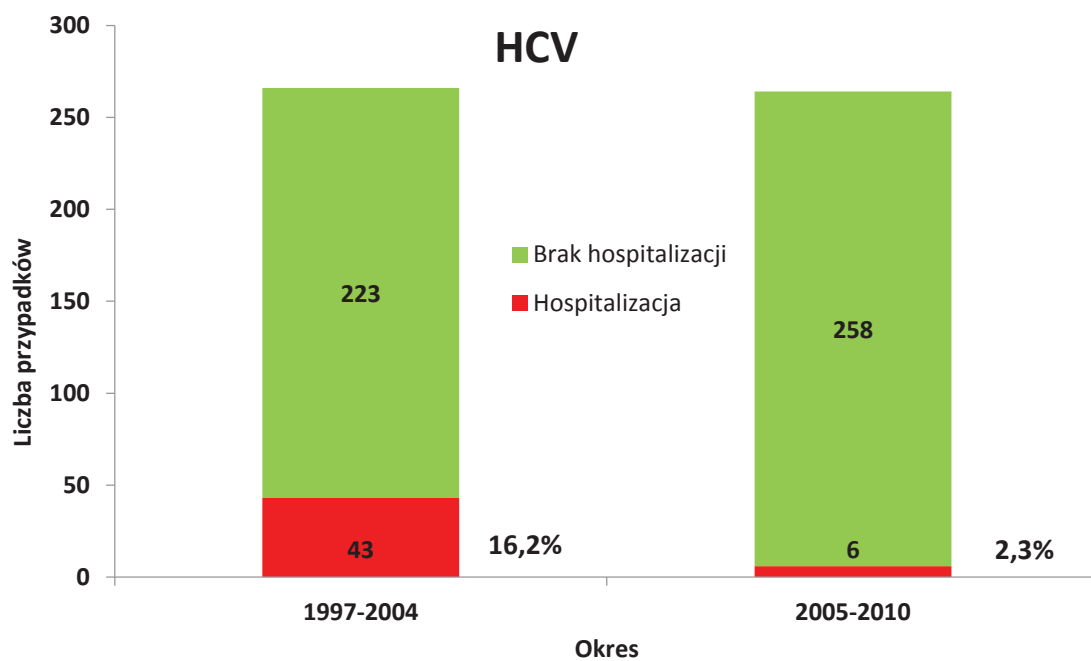
Ryc. 18

Rodzaj aktywności zawodowej deklarowany przez gdańskich pacjentów, u których zgłoszono zachorowanie na WZW typu C w latach 1997-2010.



Ryc. 19

Odsetek pacjentów zgłaszających w wywiadzie hospitalizację w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HCV w Gdańsku w latach 1997-2010.



## 5. Dyskusja

Przedmiotem niniejszej pracy była epidemiologia zakażeń HBV i HCV w Gdańsku na przełomie XX i XXI wieku w kontekście wprowadzanych w tym okresie działań profilaktycznych w zakresie zapobiegania zakażeniom po kontakcie z krwią oraz wdrażania diagnostyki nowo odkrytego wirusa HCV.

Metodologicznie w niniejszej pracy poddano analizie wszystkie zgłoszenia zakażeń HBV i HCV zgłoszone tylko i wyłącznie z terenu miasta Gdańska w okresie 1990-2010. Można w prawdzie przyjąć, że część dokonujących się w tym okresie zakażeń nie została zgłoszona, jednak w praktyce nie jest możliwe dalsze zwiększenie czułości nadzoru biernego nad chorobami zakaźnymi. Ponadto w ten sposób uniknięto potencjalnych błędów przy doborze badanej próby. Zbieraniem, analizą i interpretacją otrzymanych ankiet zajmowali się wyznaczeni pracownicy Państwowej Inspekcji Sanitarnej w Gdańsku. Po otrzymaniu zgłoszenia pracownicy PIS w Gdańsku wypełniali dla każdej zgłoszonej osoby formularz jednostkowego raportu „Wywiad o wirusowym zapaleniu wątroby”, który był sporządzany w ramach dochodzeń epidemiologicznych. W analizowanym okresie ankiety te zbierały i rozpatrywały niemal wyłącznie te same trzy osoby, ponadto kontaktując się każdorazowo telefonicznie z lekarzami lub uzupełniając wywiad bezpośrednio z pacjentami w celu doprecyzowania uzyskiwanych w kwestionariuszu danych. Powyższe działania stanowiły elementy czynnego nadzoru epidemiologicznego [171]. Zadania i obowiązki zgłaszania chorób zakaźnych dla lekarzy/felczerów zostały legislacyjnie dopracowane w Ustawie z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Odrębnym problemem jest zmieniająca się w czasie badania definicja przypadku danej choroby zakaźnej, która podlega obowiązkowi zgłaszania. W Polsce obowiązek zgłaszania zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby i ich rejestrację rozpoczęto w 1951 r. i początkowo zgłaszano wszystkie przypadki tzw. „żółtaczki zakaźnej”, bez rozróżniania jej typu. Podstawą definicji przypadku był jedynie charakterystyczny obraz kliniczny i przebieg choroby. Wraz z opracowaniem i wprowadzeniem do praktyki klinicznej testów serologicznych wykrywających zakażenie HBV (początkowo był to wyłącznie HBsAg w surowicy, w późniejszym okresie dołączono także anty-HBc), od 1979 r. została wprowadzona w Polsce oddzielna rejestracja zachorowań na WZW B (tzw. „żółtaczka wszczepienna”) i inne przypadki WZW, co w świetle obecnej wiedzy oznaczało WZW A i prawdopodobnie



w niewielkim tylko stopniu skąpoobjawowe WZW C [9]. Po wprowadzeniu do praktyki klinicznej kolejnych testów serologicznych, już w latach osiemdziesiątych wyróżniano WZW B, WZW A (tzw. „żółtaczkę pokarmową”, rozpoznawaną na podstawie obecności anty-HAV IgM w surowicy) oraz tzw. WZW non-A non-B (bez wykrywalnych w surowicy jakichkolwiek markerów serologicznych obu poprzednich zakażeń). Na podstawie danych epidemiologicznych sugerowano, aby ten ostatni typ WZW podzielić na dwie podgrupy: krwiopochodne WZW non-A non-B (dziś znane jako WZW C, dzięki wykryciu tego wirusa w roku 1989) oraz feralno-oralne WZW non-A non-B (obecnie klasyfikowane jako WZW E, w Polsce występujące stosunkowo rzadko). Pomimo tak znaczących postępów wiedzy medycznej i epidemiologicznej oficjalna definicja przypadków WZW podlegających zgłaszaniu nie ulegała zmianie aż do 1997 r., kiedy to (już w trakcie analizowanego okresu obserwacji) zgodnie z ustaleniami X Rewizji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wprowadzono do ogólnego zastosowania oddzielną rejestrację zachorowań na WZW A, WZW B i WZW C. Ważnym elementem rozpoznania stały się w tym okresie markery serologiczne tych zakażeń. Ponadto rozpoczęto również rejestrację zachorowań na tzw. wirusowe zapalenie wątroby inne i nieokreślone, czyli przypadki bez wykrywalnych markerów serologicznych zakażeń HAV, HBV i HCV [9, 93]. Kolejna zmiana definicji nastąpiła w roku 2005, kiedy to Komisja Europejska, po przeanalizowaniu dotychczasowej jakości przeprowadzanych rejestracji zachorowań w Polsce, zasugerowała aby wprowadzić oddzielną rejestrację przypadków ostrych i przewlekłych WZW B [19, 107, 108]. Wynikało z faktu, iż epidemiologicznie po roku 2000 znacznie zmalała w Polsce liczba obserwowanych postaci ostrych na rzecz coraz częściej diagnozowanych form przewlekłych WZW HBV, różniących się od siebie epidemiologią, obrazem klinicznym, narzędziami diagnostycznymi, a także zakresem dostępnej profilaktyki i leczenia.

Tak zmieniająca się w czasie definicja przypadku miała istotny wpływ na jakość uzyskiwanych wyników i rodzaj danych analizowanych w poszczególnych okresach niniejszego badania. Co więcej, należy podkreślić, że pomimo dokonującego się znaczącego postępu medycznego, zmian w epidemiologii i ustawodawstwie – formularz zgłoszenia podejrzenia/zachorowania na WZW, stanowiący podstawę zbierania danych analizowanych w niniejszym badaniu, nie uległ najmniejszym zmianom od chwili wprowadzenia go do użycia w latach pięćdziesiątych XX wieku, czyli przez niespełna

sześćdziesiąt lat. W miarę upływu lat osoby zgłaszające przypadki zachorowań na WZW oraz pracownicy Państwowej Inspekcji Sanitarnej weryfikujący zgłoszenia umieszczali na kartach zgłoszeń informacje często wykraczające poza standardowe historyczne rubryki, jednak ważne z punktu widzenia epidemiologicznego. Nową wersję formularza zgłoszeniowego wprowadzono dopiero w roku 2011, co m.in. stało się przesłanką do zakończenia niniejszej analizy na roku 2010. Od 1 stycznia 2011 r., z uwagi na konieczność dostosowania zbieranych informacji do wymogów Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) oraz zapewnienia porównywalności tych informacji pomiędzy poszczególnymi krajami Unii Europejskiej, dla WZW B i WZW C wprowadzono nowy druk formularza „Wywiad o wirusowym zapaleniu wątroby typu B/C”, który zawiera bardziej precyzyjne pytania dotyczące ewentualnych czynników ryzyka (medycznych i pozamedycznych), które mogły spowodować zachorowanie na WZW B i WZW C. Kolejna wersja zgłoszenia ma już także wersję elektroniczną.

Jeszcze większą trudność interpretacyjną stanowiła rejestracja zachorowań i ustalenie definicji przypadku w odniesieniu do WZW C. Sam wirus HCV został zdefiniowany dopiero w roku 1989; rok później pojawiły się pierwsze, jeszcze mocno niedoskonałe, testy diagnostyczne wykrywające anty-HCV. Czulość i swoistość tych testów była sukcesywnie poprawiana w kolejnych latach, ponadto w początkowym okresie wymagały one potwierdzenia metodą immunoblotingu (tzw. testy RIBA kolejnych generacji). Szybko też okazało się, że do diagnozowania ostrych zakażeń HCV nie mogą mieć zastosowania anty-HCV w klasie IgM. Wprowadzony w 1997 r. obowiązek rejestracji WZW C zakładał zgłaszanie przypadków objawowych klinicznie i potwierdzonych serologicznie, tymczasem zakażenia HCV nawet w fazie ostrej są raczej skąpo- lub zupełnie bezobjawowe, stąd początkowo znacząca część zachorowań nie znalazła odzwierciedlenia w zgłoszeniach. Również wprowadzona w 2005 r. modyfikacja tej definicji kontynuowała takie podejście i zakładała rejestrację zachorowań objawowych. Zmiana nastąpiła w 2006 r., kiedy zastosowano kolejną modyfikację formalną, polegającą na obowiązku zgłaszania wszystkich nowo wykrytych laboratoryjnie zakażeń HCV, bez względu na obecność lub nie objawów chorobowych. Zaczęły być zgłaszane po raz pierwszy przypadki bezobjawowe, potwierdzone jedynie w badaniach laboratoryjnych (oznaczenie anty-HCV i/lub HCV RNA) [69]. Należy jednak podkreślić, że 15-20 % osób zakażonych HCV może

spontanicznie wyeliminować wirusa jeszcze w fazie ostrej – z pozostawieniem jedynie anty-HCV obecnych w surowicy. Dlatego tak ujęta definicja przypadku znacząco podniosła jej czułość kosztem swoistości. Jako zakażenia HCV zaczęto zgłaszać osoby zdrowe, które w przeszłości przebyły tę infekcję z pozostawieniem przeciwciał we krwi. Problem ten uporządkowano już w 2009 r.: wprowadzono nową definicję dotyczącą zachorowań na WZW C, w której to uwzględniono konieczność rejestracji zarówno przypadków objawowych jak i bezobjawowych, potwierdzonych serologicznie, a następnie poprzez wykrycie HCV RNA [107, 133]. Należy dodać, że metoda PCR stała się rutynowym badaniem potwierdzającym zakażenie HCV na początku lat dwutysięcznych, zastępując całkowicie testy potwierdzenia oparte na immunoblotingu, dziś już nie stosowane.

Jak widać zmiany w warunkach formalnych systemu nadzoru epidemiologicznego z pewnym opóźnieniem dostosowywały się do postępu wiedzy w zakresie biologii, medycyny, diagnostyki laboratoryjnej i epidemiologii WZW. Niniejsza praca jest analizą retrospektywną zgłoszonych, zarejestrowanych przypadków zachorowań na WZW B i WZW C wśród mieszkańców Gdańska w latach 1990-2010. Jednak biorąc pod uwagę całościowy jej charakter oraz fakt, że z przyczyn formalnych można było posłużyć się jedynie oficjalnymi, urzędowo ustalonymi kryteriami zmieniającej się definicji przypadków i tylko przy użyciu ustawowego narzędzia jakim był formularz ankiety zgłoszenia zachorowania na WZW – potencjalne analogiczne badanie przeprowadzone jako obserwacja prospektywna doprowadziłoby zapewne do bardzo zbliżonych wyników.

Na rycinie 1 przedstawiono ilość zgłoszonych zakażeń HBV w Gdańsku w latach 1990-2010. Wykazano statystycznie znamienne, systematyczny spadek liczby zgłoszeń dotyczących zakażeń wirusem HBV w analizowanym okresie 1990-2010. Należy zauważyć, że w pierwszych dwóch analizowanych okresach szybki spadek liczby zgłaszanych zakażeń spowodowany był zmniejszaniem się liczby zakażeń ostrych, nie wyodrębnianych w oficjalnym systemie nadzoru aż do 2005 r. Natomiast przypadki zgłaszane w dwóch końcowych okresach to najpewniej w większości wykrywane przypadkowo zakażenia przewlekłe HBV. Z dostępnych statystyk wynika, że od roku 2005 w województwie pomorskim rozpoznawano około 1-3 przypadki ostrego WZW B rocznie. Tak więc kolejne okresy przedstawione na rycinie 1 różnią się między sobą znacząco co do zgłaszanych postaci klinicznych zakażenia HBV.

Natomiast rycina 2 obrazuje szczegółowo zmiany w zapadalności na zakażenie HBV w kolejnych latach z uwzględnieniem podziału na trzy główne grupy wiekowe. Tempo spadku zapadalności na zakażenie HBV było zbliżone we wszystkich analizowanych grupach wiekowych, czego dowodzi rycina 3. W całym okresie 1990-2010 najniższą zapadalność obserwowano w grupie wiekowej 0-19 lat. Na początku lat dziewięćdziesiątych było to zapewne spowodowane stosunkowo rzadkim występowaniem zakażeń objawowych wśród najmłodszych dzieci. W późniejszym okresie z pewnością kluczowy wpływ na obniżenie zapadalności miały szczepienia prowadzone w grupie noworodków i nastolatków. Z kolei w najstarszej grupie wiekowej ( $\geq 40$  lat) stosunkowo najwyższą zapadalność na HBV można wytłumaczyć najczęstszą ekspozycją na system ochrony zdrowia, ale także najwyższym skumulowanym, wynikającym z długości życia, ryzykiem wykrycia przewlekłego WZW B, będącego wynikiem zakażenia, które dokonało się przed wielu laty. Jest to również grupa, w której odnotowano również najdynamiczniejszy spadek zapadalności na HBV (ryc. 3). Stosunkowo najciekawsza jest grupa wiekowa 20-39 lat. W większości lat badanego okresu zapadalność na HBV przyjmuje tu wartości pośrednie, pomiędzy dwoma pozostałymi grupami. Jednak w okresie 1990-1991 oraz 2005-2006 jest wyższa nawet niż wśród seniorów. W pierwszym ze wskazanych okresów tak wysokie wartości mogą wynikać z występowania w tym przedziale wiekowym dwóch grup ryzyka szczególnie eksponowanych na zakażenie: po pierwsze powodem mogła być epidemia ostrych zakażeń HBV wśród osób stosujących narkotyki dożylnie, a drugą grupą mogli być pracownicy medyczni, u których zawodowe zakażenia HBV (ostre i przewlekłe) występowały w tym okresie powszechnie. Dotyczyło to najpewniej przede wszystkim pielęgniarek, czego może dowodzić rycina 4, wykazująca statystycznie znamienne częstsze występowanie zakażeń HBV wśród kobiet w tej grupie wiekowej w badanym okresie. Podobną tendencję zaobserwowano w skali całego kraju od 1979 r. do 1995 r. również wśród kobiet w wieku 20-39 lat [96]. Natomiast wzrost zapadalności na zakażenie HBV w grupie wiekowej 20-39 lat w latach 2005-2006 spowodowany był najpewniej prowadzoną w tych latach akcją bezpłatnych badań w kierunku m.in. zakażeń HBV i HCV, oferowanych wszystkim pracownikom placówek medycznych województwa pomorskiego przez Wojewódzki Ośrodek Medycyny Pracy, co znacząco podniosło czułość systemu nadzoru w tej grupie wiekowej. Ponadto w 2005 r. wprowadzono nową, zmienioną definicję przypadku zakażenia HBV, co mogło mieć wpływ na liczę zgłoszeń [94]. Należy podkreślić, że

w grupie tej w Gdańsku na przestrzeni 21 lat obserwacji odnotowano aż siedemnastokrotny spadek zapadalność na zakażenie HBV.

Wewnątrzszpitalne i zawodowe zakażenia HBV, dokonujące się w kontakcie z systemem ochrony zdrowia od dawna stanowiły w Polsce istotne epidemiologicznie zjawisko. Jednak jak przedstawiono na rycinie 5 występowanie hospitalizacji w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV w Gdańsku w okresie 1990-2010 stopniowo ulegało statystycznie znamiennej zmniejszeniu. Zmiana częstości występowania ostrego WZW B w analizowanym okresie dowodzi, że coraz rzadziej dochodzi do zakażenia HBV w kontakcie z placówkami medycznymi, a w szpitalach wykrywane są zakażenia przewlekłe, które dokonały się przed wielu laty. W ten sposób szpital przestał być miejscem ekspozycji na HBV, a w warunkach poprawy dostępności do badań diagnostycznych stał się miejscem, w którym szybko i bezpłatnie można przeprowadzić badania. Z przyczyn epidemiologicznych same szpitale są zainteresowane udokumentowaniem faktu zakażenia u pacjenta już w momencie przyjęcia na oddział. Na rycinie 6 przedstawiono zgłoszenia zakażenia HBV powiązane czasowo z hospitalizacją we wskazanych gdańskich 14 szpitalach. Jak widać sumarycznie największa liczba zgłoszeń dotyczyła jedynie czterech placówek. Szczegółowa analiza epidemiologiczna zapadalności na HBV w związku z hospitalizacją w poszczególnych placówkach nie mogła być przeprowadzona ze względu na brak dostępu do informacji na temat liczby pacjentów ogółem hospitalizowanych w poszczególnych szpitalach i typach oddziałów. Jednak nawet tak proste zestawienie obrazuje dokonujący się spadek tego typu liczby zgłoszeń i wskazuje na zmniejszającą się rolę zakażeń jatrogennych w badanej populacji gdańskich pacjentów. Szczegółowo przedstawiono liczbę zgłoszeń w dwóch największych pod względem liczby zgłoszeń szpitalach (numer 1 i 2), w których po roku 2000 takie zgłoszenia w praktyce zanikły. Pośrednio może to dowodzić nie tylko skuteczności prowadzonych szczepień, ale również rosnącej efektywności profilaktyki nieswoistej. Rycina 8 opisuje rodzaje placówek systemu ochrony zdrowia, z którymi kontaktowali się pacjenci przed rozpoznaniem zakażenia HBV – dominowały tu oddziały zabiegowe (łącznie 29%), jednak aż 58% zgłoszonych przypadków nie miało żadnego kontaktu z systemem ochrony zdrowia w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV. Sugeruje to, iż w ogóle nie ochrona zdrowia jest głównym adresem dalszych działań profilaktycznych. Być może to placówki pozamedyczne

przeprowadzające zabiegi kosmetyczno-upiększające z przerwaniem ciągłości skóry lub błon śluzowych (salony kosmetyczne, tatuażu, piercingu, akupunktury, świadczące usługi seksualne) powinny być w większym stopniu poddane nadzorowi w tym zakresie w przyszłości. Niestety, formularz ankiety, jakim posługiwano się w niniejszym badaniu, nie był ukierunkowany na tego typu placówki i nie zawierał nawet odpowiednich pytań. Obserwacja ta może stanowić punkt wyjścia do dalszych modyfikujących system działań nadzoru epidemiologicznego nad zakażeniami wirusami hepatotropowymi w przyszłości w Polsce.

Rycina 9 dowodzi, że wraz z wprowadzeniem obowiązkowych szczepień ochronnych wśród personelu medycznego zakażenie HBV przestało być istotnym problemem zawodowym. W całym analizowanym okresie, łącznie z początkiem lat dziewięćdziesiątych, jedynie 6% zgłoszonych zakażeń HBV dotyczyło osób zatrudnionych w placówkach medycznych. Pośrednio, w mniejszym stopniu, może to stanowić również dowód na skuteczność profilaktyki nieswoistej, chroniącej personel fachowy przed zawodową ekspozycją na HBV.

Również rycina 10 dowodzi obniżającego się w czasie powiązania przyczynowego nowo wykrytych zakażeń HBV z kontaktem z placówkami systemu ochrony zdrowia w okresie sześciu miesięcy poprzedzających wykrycie i zgłoszenie zakażenia HBV. Spadek ten był znamieny statystycznie w obu skrajnych grupach wiekowych (0-19 lat oraz  $\geq 40$  lat), gdyż obie te grupy stosunkowo często były i są ekspozowane na kontakt z systemem ochrony zdrowia, przy czym dzieci podlegały szczepieniom obowiązkowym, a seniorzy byli szczepieni w związku z planowanymi zabiegami chirurgicznymi i w ramach szczepień zalecanych. Odmiennie przedstawiała się sytuacja w grupie wiekowej 20-39. Osoby te na początku lat dziewięćdziesiątych stosunkowo często ekspozowane były na HBV poza systemem ochrony zdrowia (narkotyki dożyłne, tatuaże, kontakty seksualne etc.), a poza tym stosunkowo późno zostały objęte szczepieniami: szczepienia prowadzone wśród czternastolatków od roku 2000 zaznaczyły swój wpływ na epidemiologię w tej grupie dopiero pod koniec analizowanego okresu. Podsumowując należy jednak podkreślić, że we wszystkich grupach wiekowych w latach 2005-2010 poniżej 10% zgłoszonych zakażeń HBV było czasowo związanych z kontaktem z systemem ochrony zdrowia w Gdańsku.



W odniesieniu do HBV główną przyczyną tak znaczącego spadku zapadalności we wszystkich grupach wiekowych jest najpewniej spadek ilości zachorowań na ostre WZW B wśród gdańszczan w badanym okresie czasu. Ostre zakażenia HBV zaczęły szybko zanikać w całej Polsce, ale także w innych krajach europejskich czy poza Europą, przede wszystkim w wyniku upowszechnienia się na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych szczepień przeciwko WZW B. Szczepienia te są przykładem niezwykle skutecznej profilaktyki swoistej, cechującej się odsetkiem serokonwersji wśród zdrowych dzieci na poziomie ponad 99%. Pierwszą generację szczepionek stanowiły szczepionki plazmatyczne, obecnie już całkowicie wycofane z użycia, w których źródłem antygeny szczepionkowego byli nosiciele HBsAg. Pionierem prac nad szczepionkami plazmatycznymi był dr Wolf Szuness. W miarę postępu biologii molekularnej zostały one zastąpione przez szczepionki rekombinowane, uzyskiwane poprzez wszczepienie genu kodującego sam antygen HBs np. komórkom drożdży piekarskich czy alg morskich. Standardowo wymagane jest podanie trzech dawek szczepionki, co może sprawiać pewne kłopoty logistyczne w zakresie organizacji szczepień w porównaniu do szczepionek żywych atenuowanych, dla których zazwyczaj wystarczające jest podanie pojedynczej dawki. Jednak mimo to są to preparaty nadal bardzo skuteczne, a przy tym całkowicie bezpieczne i niezwykle tanie w produkcji.

W Polsce szczepienie przeciwko HBV wprowadzono w 1989 r. do Programu Szczepień Ochronnych w Polsce. Na początku szczepieniami objęto noworodki urodzone przez matki zakażone wirusem HBV. Od tego czasu były to również szczepienia zalecane. W 1990 r. szczepieniami objęto również pracowników ochrony zdrowia, a także studentów i uczniów uczelni i szkół medycznych. W 1993 r. wprowadzono szczepienia dla osób planujących poddanie się zabiegom operacyjnym, osób przewlekle chorych oraz tych, którzy mają bliską styczność z zakażonymi HBV. Świadczyło to o dostrzeżeniu ważnego faktu, iż w Polsce miejscem zakażenia HBV mogą być placówki systemu ochrony zdrowia i tą drogą wdrożono ważne działania profilaktyczne. Również w 1993 r. Polska przystąpiła do powołanego przez WHO Rozszerzonego Programu Immunizacji. Program ten zakładał włączenie do zintegrowanego systemu szczepień przeciwko WZW B wszystkich noworodków – w tej grupie szczepienia obowiązkowe wprowadzono sukcesywnie w okresie od 1994 r. do 1996 r., przy czym województwo gdańskie zostało objęte szczepieniami jako jedno

z ostatnich, gdyż wyjściowo cechowało się stosunkowo najniższą zapadalnością w tej grupie wiekowej. W tamtym okresie szczepienia noworodków przeprowadzano przy użyciu czterech dawek, według schematu 0,1,2,12, podając pierwszą dawkę w pierwszej dobie po urodzeniu, łącznie ze szczepionką przeciwko gruźlicy (BCG). Niestety, w latach poprzedzających (ok. 1985-1995) dokonała się w Polsce epidemia zakażeń HBV wśród dzieci w wieku 0-3 lat. Była to o tyle nietypowa epidemia, że drogą zakażenia nie była droga wertykalna, matki tych dzieci w większości nie były zakażone HBV. Jak wiadomo zakażenia HBV w tak wczesnym okresie są najczęściej bezobjawowe i w niemal 90% przechodzą w postać przewlekłą. Szczepienia wprowadzone w latach 1994-1996 przerwały tę epidemię, jednak do dziś w Polsce przewlekłe utajone zakażenie HBV jest mocno rozpowszechnione wśród młodych dorosłych.

Obowiązkowe szczepienia młodzieży w wieku 14 lat, w cyklu 0,1,6 miesięcy, wprowadzono w 2000 r. [95]. Niestety, szczepienia te nie mogły być skuteczne u osób już uprzednio zakażonych przewlekłe jako niemowlęta w trakcie epidemii 1985-1995. Niska cena i wysoka skuteczność szczepień przeciwko HBV u osób niezakażonych powodują, że z reguły nie są wykonywane serologiczne badania kwalifikujące do szczepień. Szczepienia w grupie czternastolatków zakończono w roku 2009.

W 2003 r. ograniczono dostęp do szczepień dla osób przewlekłe chorych i planowanych do zabiegów – poddane szczepieniom zostały jedynie osoby dializowane lub przygotowywane do zabiegów w krążeniu pozaustrojowym [151, 134, 89].

Wysokiej skuteczności szczepień dowodzi również niniejsze badanie – aż 97% zgłoszonych w Gdańsku w latach 1990-2010 przypadków nigdy wcześniej nie było szczepionych przeciwko HBV (patrz ryc. 11). 3% osób, u których zakażenie wystąpiło pomimo przeprowadzenia w przeszłości uodpornienia, odpowiada doniesieniom z literatury o skuteczności przy odsetkach serokonwersji około 99% i braku odpowiedzi na szczepienie na poziomie około 1%. Odsetki te mogą być nieco mniej korzystne u dorosłych niż wśród dzieci, w szczególności wśród osób poddanych immunosupresji i np. dializowanych wynoszą one około 50%. Nie wiemy również, czy wszystkie te osoby poddane były pełnym szczepieniom, składającym się z co najmniej trzech dawek. Ponadto jest także możliwe, że część z tych 3% osób podlegała szczepieniom będąc już zakażonymi HBV od czasu wczesnego dzieciństwa. Szczepienie osób



przewlekłe zakażeń HBV jest nieskuteczne i nie prowadzi do wyleczenia. Tego typu przewlekłe zakażenie mogło zostać wykryte i zgłoszone dopiero wiele lat później w stosunku do zaistnienia zakażenia i momentu przeprowadzenia szczepienia.

Osiągnięcie wysokiej wyszczepialności w populacji jest tożsame z uzyskaniem dużego poziomu odporności zbiorowiskowej [99, 71]. Jednak w przypadku zakażenia HBV ten efekt może być widoczny dopiero po upływie wielu lat, gdyż zakażenie HBV może przybierać postać przewlekłą, a szczepienia osób przewlekłe zakażonych są nieskuteczne i nie prowadzą do eliminacji zakażenia, co w połączeniu z dużą zakaźnością HBV powoduje, że przewlekłe zakażone potencjalne źródła infekcji nadal znajdują się w populacji polskiej.

Poza Polską wiele państw na świecie od początku lat 90-tych ubiegłego wieku zastosowało jako profilaktykę swoistą masową immunizację społeczeństwa [91]. Jednakże różnice w epidemiologii HBV powodowały odmienności w grupach wiekowych poddawanych immunizacji. Ponadto występowały różnice dotyczące sposobu gromadzenia danych i wykorzystywania zmieniających się definicji przypadku. Wszystko to utrudniało bezpośrednie porównywanie trendów epidemiologicznych dotyczących zachorowania na WZW B pomiędzy różnymi krajami [87, 56, 31].

Epidemiologia zakażeń HBV w analizowanych trzech grupach wiekowych kształtowana była przez odmienne czynniki epidemiologiczne. Dzieci w wieku 0-19 lat chorują rzadko w sposób objawowy i dlatego były stosunkowo nieczęsto zgłaszane zgodnie z definicją, ale też podlegały powszechnym i obowiązkowym szczepieniom ochronnym, co znacząco wpłynęło na realny spadek zakażeń. Osoby w wieku 20-39 lat szczepione były stosunkowo najrzadziej, jednak w tej grupie do zakażenia HBV dochodziło najczęściej w kontakcie zawodowym z placówkami ochrony zdrowia lub wręcz w wyniku ekspozycji pozamedycznych. Natomiast osoby w wieku  $\geq 40$  lat były ponownie stosunkowo często planowo szczepione, ale także narażone na zakażenia HBV, głównie w wyniku kontaktu z systemem ochrony zdrowia. Grupa ta była chroniona przed zakażeniem HBV nie tylko w wyniku szczepień, ale także jako rezultat poprawy w stosowaniu profilaktyki nieswoistej w placówkach systemu ochrony zdrowia. Dlatego należy tu podkreślić, że w analizowanym okresie bardzo intensywnie dokonywano zmian również w tym zakresie, upowszechniając sprzęt jednorazowego użytku, wprowadzając system nadzoru nad przestrzeganiem zasad jego stosowania, ale

także wdrożono wręcz rewolucję w zakresie dezynfekcji i sterylizacji, zastępując sterylizację suchym ciepłym powietrzem (a nawet poprzednio stosowane „sterylizatory”, w których sprzęt wielokrotnego użytku poddawano jedynie gotowaniu!) autoklawami, jako jedynym w pełni skutecznym sposobem niszczenia wirusa HBV, szczególnie opornego na działanie czynników fizyko-chemicznych.

Sumarycznie należy stwierdzić, że spadek zapadalności na zakażenie HBV jest wynikiem skutecznie prowadzonych w Gdańsku w latach 1990-2010 działań profilaktycznych, zarówno w zakresie szczepień jak i profilaktyki nieswoistej w szpitalach. Podobnie jak w Gdańsku, również w całej Polsce zaobserwowano dynamiczny spadek zapadalności na WZW B po wprowadzeniu profilaktyki swoistej, jak również profilaktyki nieswoistej. Od 1979 r., kiedy to rozpoczęto w Polsce rejestrowanie zgłoszeń zachorowań na WZW B, do roku 1985 odnotowywano corocznie średnio około 16000 zachorowań. Przykładowo, w 1985 r. zarejestrowano 16 763 przypadki osób chorych na WZW B, co odpowiadało wówczas zapadalności około 45,2/100 000 mieszkańców. Wartości te stanowiły jedną z najwyższych zapadalności w całej Europie, także Wschodniej. Dopiero po roku 1985 można było zauważyć w Polsce powolny trend zniżkowy, w ilości zgłoszonych zachorowań. Początkowo związane to było ze stopniową poprawą w zakresie sterylizacji sprzętów i materiałów medycznych. W roku 1990 – pierwszym poddanym analizie w niniejszej pracy – w Polsce liczba zachorowań na WZW B wyniosła nadal 15 116 przypadków, co stanowiło zapadalność na poziomie 39,7/100000 mieszkańców [96, 148]. W tym okresie w Polsce zakażenia wertykalne stanowiły stosunkowo niewielki problem [2, 86, 119], głównym czynnikiem ryzyka zakażenia HBV była ekspozycja na krew, przede wszystkim w kontakcie z opieką zdrowotną [46], ale także w wyniku ekspozycji pozamedycznych, zabiegów kosmetycznych i estetycznych przebiegających z przerwaniem ciągłości skóry.

Sprawy dotyczące zakażeń jatrogennych, w tym zakażeń szpitalnych, są problemem epidemiologicznym występującym w wielu państwach, co znajduje wyraz w licznych artykułach poświęconych tej tematyce. Brak przestrzegania i aktualizacji procedur dotyczących dezynfekcji różnych narzędzi medycznych, w tym laryngoskopów, co doprowadziło do transmisji HBV, opisano na przykładzie zdarzenia, które miało miejsce w szpitalu we Francji w 2005 r. [125]. Obserwacje dotyczące placówek opieki długoterminowej, szczególnie na oddziałach psychiatrycznych

i neurologicznych, również dowodzą wielu potencjalnych zaniedbań proceduralnych, które mogą być przyczyną zakażeń jatrogennych. Jednoznacznie należy stwierdzić, że odpowiednie zalecenia dotyczące procedur w zakresie kontroli zakażeń powinny uwzględnić zapobieganie przekazywaniu wirusów hepatotropowych w kontakcie z materiałem biologicznym w placówkach opieki zdrowotnej [164]. Często poruszany jest problem pacjentów z cukrzycą i odpowiednich zasad używania glukometrów, bezwzględnie przestrzegając jednorazowego użycia ich elementów [170]. Problem ten nadal jest bardzo poważny w tzw. krajach rozwijających się, ze względu na trudności w dostępie do prawidłowej dezynfekcji i sterylizacji. Oprócz oczywistych nakładów finansowych konieczna jest intensywna edukacja skierowana do wszystkich pracowników medycznych, jak i do ogółu społeczeństwa [117]. Zakażenia jatrogenne i szpitalne mają miejsce również w krajach rozwiniętych, chociaż występują raczej wyjątkowo i nie stanowią tak znacznego problemu epidemiologicznego [4]. W Polsce hospitalizacje lub inwazyjne procedury medyczne ciągle postrzegane są jako związane z ryzykiem zakażenia HBV i HCV [20, 97]. Dlatego tym bardziej cieszą uzyskane wyniki sugerujące spadek liczby zakażeń HBV powiązanych czasowo z kontaktem z systemem ochrony zdrowia.

Epidemiologicznie dużym zagrożeniem w analizowanym okresie 1990-2010 było i pozostaje grupowe stosowanie dożylnych środków odurzających przy użyciu niesterylnych igieł i strzykawek. W Gdańsku wśród ankiet poddanych analizie w niniejszej pracy jedynie 5 osób, u których rozpoznano WZW B, przyznało się do wcześniejszego dożylnego stosowania narkotyków. Zapewne mamy tu do czynienia w jakimś stopniu z faktem zatajania stygmatyzującego uzależnienia, gdyż prowadzone w tym okresie badania wśród pomorskich (również trójmiejskich) narkomanów wykazywały częstość różnych form zakażenia HBV na poziomie 20 do nawet ponad 90%. W większości krajów, w których narkotyki dożylnie stanowiły istotny problem epidemiologiczny – opisywano wysoki wskaźnik zakażeń wirusem HBV wśród osób je zażywających. [11, 142]. W Norwegii w badaniach retrospektywnych przeprowadzonych w latach 1992-2009 stwierdzono, że ostre WZW B najczęściej występowało właśnie wśród osób zażywających narkotyki dożylnie [132]. W podobnych retrospektywnych badaniach w Anglii i Walii, gdzie analizowano sytuację epidemiologiczną z lat 1995-2000, stwierdzono analogicznie, że dożylnie zażywanie narkotyków było najczęstszą zgłaszaną drogą transmisji. W tym przypadku

zastosowano szczepienia u osób przyjmujących dożylnie narkotyki, przez co zmniejszono endemiczne zachorowania na WZW B w tej grupie ryzyka [52]. W Polsce, jak również w Gdańsku, zażywanie narkotyków nie było wykazane, jako główna droga transmisji wirusa HBV.

Kolejną ważną drogą transmisji wirusów hepatotropowych HBV i HCV mogły być transfuzje dokonywane przed 1993 rokiem, w szczególności w odniesieniu do HCV, gdyż nie były wtedy przeprowadzane badania serologiczne dawców krwi. Sytuacja ta dotyczy przeprowadzanych nie tylko transfuzji krwi, ale również preparatów krwiopochodnych takich, jak: masa erytrocytarna, masa leukocytarna, koncentrat krwinek płytkowych, osocze płynne i liofilizowane, koncentrat czynników krzepnięcia, albuminy, immunoglobuliny. Postęp w zakresie biologii molekularnej wymusił zmiany również w tym zakresie: w 1999 r. HCV RNA zaczęto oznaczać w osoczu przeznaczonym do frakcjonowania, a od 2002 r. badania te przeprowadzane są u wszystkich dawców krwi [49, 141]. W tym czasie zaczęto oznaczać u dawców krwi również HBV DNA.

Potencjalnie na wzrost zapadalności na WZW B istotny wpływ mogą mieć migracje z krajów o wysokiej endemiczności HBV, w których nie są prowadzone obecnie szczepienia. Również ryzykowne kontakty seksualne mogą prowadzić do lokalnych wzrostów zapadalności i rozprzestrzenienia się HBV. Jak dotąd w Gdańsku, podobnie jak na terenie całej Polski, tego typu sytuacje nie miały dotąd miejsca w istotnym wymiarze epidemiologicznym. Jednakże wiele państw, jak na przykład: Grecja, Wielka Brytania, Dania, Włochy, Norwegia, zaznaczyły wyraźnie wzrost wykrywalności HBV u osób, które przybyły z terenów endemicznych [167, 13, 54, 23, 106, 32, 132, 24].

Znacząca rola profilaktyki swoistej przeciwko WZW B i pozytywny jej wpływ na poprawę sytuacji epidemiologicznej w tym zakresie na całym świecie, zostały opisane w licznych publikacjach i artykułach [31, 152, 57, 138, 135, 130, 123, 7, 104, 147, 45, 35, 113, 154, 128, 76]. Jednak po roku 2005 obserwuje się w Gdańsku, a także w całej Polsce, spowolnienie tempa spadku zapadalności na WZW B. Wynika to zapewne z już zaistniałej znaczącej poprawy sytuacji epidemiologicznej w zakresie ostrego WZW HBV. Dalsza poprawa może nastąpić nie tylko w wyniku kontynuacji immunizacji społeczeństwa, ale przede wszystkim w następstwie poprawy

przestrzegania procedur dotyczących profilaktyki nieswoistej, także poza systemem ochrony zdrowia.

Ważnym zadaniem dla zdrowia publicznego jest także monitorowanie osób przewlekle zakażonych HBV. Jest to również bardzo ważny element wpływający na poprawę sytuacji epidemiologicznej danego regionu. W wielu krajach były i są prowadzone badania przesiewowe wykrywające przewlekle zakażenie HBV, szczególnie wśród osób szczególnie narażonych na zakażenie, połączone ze zwiększeniem dostępności do badań, profilaktyki (w tym szczepień) i leczenia. Programy te zazwyczaj są skoordynowane z wykrywaniem HIV i HCV. Szczególnie ważną rolę w tym zakresie odgrywają lekarze pierwszego kontaktu. Grupą szczególnego zainteresowania powinna być ludność mieszkająca w obszarach wiejskich. W przypadku grup zawodowych wcześniej nieocenianych pod kątem narażenia na zakażenia wirusami hepatotropowymi, większą uwagę należy zwrócić na pracowników służb mundurowych, biorących częsty udział w różnych interwencjach: pracownicy policji, straży pożarnej, służby więziennej, straży miejskiej. Również pracownicy firm zewnętrznych, zajmujący się sprzątaniem obiektów związanych z opieką zdrowotną, są potencjalnie narażeni na ekspozycje zawodowe na materiał zakaźny. Wymienione wnioski, zalecenia i spostrzeżenia były również opisywane w licznych artykułach [80, 43, 51, 163, 1, 79, 143, 41].

Wirus HCV został wykryty w 1989 r. i stosunkowo szybko opracowano i wprowadzono do użycia pierwsze, mocno niedoskonałe, testy serologiczne wykrywające to zakażenie. W Polsce w 1990 r. w kilku ośrodkach zaczęto przeprowadzać pierwsze, testowe badania serologiczne w kierunku obecności anty-HCV w surowicy wybranych grup pacjentów [70]. W Europie, w badaniach epidemiologicznych wykazano, że ponad 75% wykrytych zakażeń HCV było związanych z dożylnym stosowaniem środków odurzających, natomiast zaledwie 4% wykrytych przypadków związanych było przyczynowo z wykonywaniem zabiegów medycznych [36]. Najbardziej wiarygodnych informacji, które mogą zobrazować drogi przenoszenia zakażeń HCV, mogą dostarczyć potwierdzone przypadki ostrego WZW C, wraz z dokładnymi danymi z wywiadu epidemiologicznego. Każdego roku według danych publikowanych przez ECDC przypadki ostrego WZW C stanowią zaledwie 1,7% ogólnej liczby wykrytych zakażeń. Przyczyną jest tu najpewniej często bezobjawowy przebieg kliniczny ostrych zachorowań, zwykle niezauważalnych

dla samych pacjentów i wykrywanych przypadkowo wiele lat później [36]. W Polsce dane z nadzoru epidemiologicznego wskazują na zakażenia jatrogenne, jako dominującą obecnie transmisję wirusa HCV [144]. Należy zwrócić również uwagę na osoby osadzone w więzieniach, stanowiące realną grupę ryzyka transmisji wirusów hepatotropowych [50].

Na rycinie 12 przedstawiono ilość zgłoszonych zakażeń HCV w Gdańsku w latach 1993-2010. Odmienne niż w przypadku HBV widoczny jest wyraźny trend wzrostu liczby zgłoszeń w kolejnych okresach, choć nawet w okresie 2005-2010 liczba zgłoszonych zakażeń HCV jest o połowę mniejsza niż zakażeń HBV w okresie 1990-1994. Trudno jednoznacznie wskazać przyczynę tego postępującego wzrostu liczby zgłoszeń: z jednej strony może ono opisywać realny i obiektywny wzrost liczby nowych zakażeń HCV w ramach rozwijającej się epidemii, ale z drugiej strony może być także wyrazem nabierania umiejętności rozpoznawania nowo wykrytego zjawiska, doskonalenia narzędzi diagnostycznych, narastania świadomości społecznej istnienia zakażenia HCV, a także stopniowego formalnego doskonalenia obowiązkowego systemu zgłaszania i rejestracji. Sytuację dodatkowo utrudnia fakt, iż zakażenie HCV (w przeciwieństwie do HBV) najczęściej przebiega w sposób skąpo- lub zupełnie bezobjawowy, nawet w fazie ostrej – do tego stopnia, że w pewnym okresie lansowano pogląd, iż HCV jest zakażeniem pierwotnie przewlekłym i z definicji nie ma fazy ostrej. Dziś wiemy, że stwierdzenie to nie jest zgodne z prawdą, jednak dobrze opisuje ono trudności, na jakie napotykamy w diagnostyce klinicznej HCV: wykrycie następuje zazwyczaj przypadkowo, wiele lat, a nawet dekad, po zakażeniu. Należy również zauważyć, że brak szczepionki przeciwko HCV znacząco ogranicza zakres działań zapobiegawczych jedynie do profilaktyki nieswoistej.

W polskim systemie nadzoru epidemiologicznego WZW typu C jest rejestrowane od 1997 r., jednakże pierwsze próby zgłoszenia zakażenia wirusem HCV przez gdańskich lekarzy do Państwowej Inspekcji Sanitarnej były podejmowane już w 1993 r., zaraz po wdrożeniu pierwszych badań serologicznych. Początkowo zgłoszeń było bardzo niewiele, nie istniała formalna definicja przypadku ani obowiązek zgłaszania zachorowań. Dlatego na ryc. 12 jedynie poglądowo przedstawiono analizę wszystkich zgłoszeń HCV w podziale na okresy w latach: 1993-1998, 1999-2004, 2005-2010. Mamy tutaj do czynienia, w jeszcze większym stopniu niż w przypadku WZW B, z możliwością popełnienia błędów dotyczących braku czułości nadzoru



epidemiologicznego. Błędy te dotyczą przede wszystkim możliwości postawienia trafnego klinicznie rozpoznania danego zachorowania przez lekarza, dostępności do wysoce czułych i swoistych narzędzi diagnostycznych, jak również braku systematycznego zgłaszania zdiagnozowanych przypadków do Państwowej Inspekcji Sanitarnej. Ponadto porównywanie sytuacji epidemiologicznej pomiędzy poszczególnymi państwami może być znacząco utrudnione poprzez przyjęcie przez nie odmiennych definicji przypadku [146].

Rycina 13 przedstawia szczegółowy wykres zapadalności na WZW C w Gdańsku w latach 1993-2010, z podziałem na grupy wiekowe: 0-19 lat, 20-39 lat,  $\geq 40$  lat. Ze względu na skąpo objawowy przebieg przedstawione na wykresie zachorowania mają najpewniej charakter głównie przewlekły i zapewne zostały wykryte wiele lat po zakażeniu. W pierwszej grupie wiekowej zapadalność jest stosunkowo stabilna i utrzymuje się na niskim poziomie, poniżej 3 przypadków na 100 000 mieszkańców. W pozostałych dwóch grupach wiekowych zaobserwować można stały, powolny wzrost zapadalności, z zaznaczonymi wzrostami epidemicznymi w roku 1999 i latach 2005/2006. Rok 1999 był trzecim rokiem, w którym oddzielnej rejestracji podlegały zachorowania na WZW C; nowe przepisy były stosunkowo powoli wdrażane. Podobny wzrost zaobserwowano w całej Polsce i ma on najpewniej charakter formalny – zgłoszenia zaczęły być przesyłane w sposób bardziej systematyczny, a nierzadko pacjentów wręcz wzywano na badania potwierdzające zakażenie HCV u osób z uszkodzeniem wątroby o niewyjaśnionej dotąd etiologii. W analizowanym okresie 1990-2010 na terenie miasta Gdańska nie odnotowano zachorowań na ostre WZW C o charakterze ognisk epidemicznych. Dlatego najpewniej oba obserwowane wzrosty spowodowane były większą ilością przeprowadzanych laboratoryjnych badań przesiewowych w kierunku anty-HCV, na przykład wśród personelu medycznego w związku ze zmianą przepisów emerytalnych, a przez to wykryciem zachorowań na toczące się od dawna przewlekłe WZW C. Z całą pewnością tego typu akcja miała miejsce w Wojewódzkim Ośrodku Medycyny Pracy w Gdańsku w latach 2005/2006, wpływając również na liczbę wykrytych zakażeń HBV. Przykładowo w grupie wiekowej 20-39 lat właśnie w 2005 r. wystąpiła najwyższa wartość zapadalności: 19,2/100 000 mieszkańców. Jednakże najwyższa wartość zapadalności w całym badaniu została odnotowana w grupie wiekowej  $\geq 40$  roku życia: 32,8/100 000, również w 2005 r. Innym ważnym elementem mogącym mieć wpływ na ilość zgłoszeń HCV

dokonanych w 2005 r. była decyzja Komisji Europejskiej o zmianie definicji przypadku zakażenia HCV na potrzeby nadzoru epidemiologicznego, co mogło zwiększyć czułość nadzoru [94]. Problem ten i jego wpływ na zgłaszalność opisywano szeroko już uprzednio.

Jak już wspomniano dożylne stosowanie narkotyków nie było głównym czynnikiem transmisji wirusa HCV w Polsce, choć badania prowadzone wśród obywateli polskich stosujących dożylne środki odurzające wykazywały znacznie rozpowszechnienie zakażenia HCV: 30% po roku uzależnienia i nawet 100% po 5 latach. W Gdańsku również wśród osób zgłoszonych jako wykryte zakażenia HCV w latach 1993-2010 tylko 11 w wywiadzie epidemiologicznym przyznało się do stosowania narkotyków w iniekcjach. Z dużą dozą prawdopodobieństwa można przyjąć, że liczba ta jest zaniżona z powodu stygmatyzacji spowodowanej uzależnieniem.

Rycina 14 przedstawia średnią zapadalność na WZW C w Gdańsku z podziałem na grupy wiekowe w okresach: 1993-1998, 1999-2004 i 2005-2010. Dokumentuje ona wzrost częstości wykrywanych zakażeń HCV w kolejnych coraz bardziej zaawansowanych wiekowo populacjach. Taka kumulacja w czasie w kolejnych okresach życia wynika zapewne z faktu, iż z czasem przybywa zdarzeń wiążących się z ryzykiem ekspozycji na HCV, które najczęściej przechodzi w postać przewlekłą i na trwałe pozostaje w organizmie pacjenta.

Rycina 15 przedstawia hospitalizacje w poszczególnych gdańskich szpitalach zgłaszane w wywiadzie epidemiologicznym przez pacjentów w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HCV w latach 1997-2010 (od roku 1997 zakażenia te były oficjalnie rejestrowane), przy czym dominującą rolę wykazywały nieco inne placówki niż w przypadku zakażenia HBV.

Rycina 16 obrazuje rozkład w kolejnych latach hospitalizacji w szpitalu numer 1, zgłaszanych w wywiadzie przez pacjentów w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HCV w latach 1997-2010. Podobnie jak w zakażeniu HBV – pod koniec analizowanego okresu hospitalizacje takie zgłaszane były sporadycznie, co przy braku dostępności do szczepień profilaktycznych pośrednio dowodzi rosnącej skuteczności profilaktyki nieswoistej w gdańskich placówkach służby zdrowia, jedynej dostępnej w odniesieniu do HCV.



Rycina 17 wskazuje rodzaje placówek systemu ochrony zdrowia, z którymi kontaktowali się gdańscy pacjenci w okresie sześciu miesięcy poprzedzających zachorowanie na WZW C w latach 1997-2010. Podobnie jak w zakażeniu HBV nieznacznie dominowały oddziały zabiegowe – łącznie 10% pacjentów; jednak aż 86% osób, u których zgłoszono zakażenie HCV deklarowało całkowity brak kontaktu z systemem ochrony zdrowia w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie. Z jednej strony potwierdza to dominujący przewlekły charakter zakażenia HCV, jednak z drugiej strony pośrednio potwierdza również skuteczność gdańskich szpitali w stosowaniu profilaktyki nieswoistej, w stopniu zapobiegającym epidemicznemu szerzeniu się tego zakażenia w warunkach jatrogennych. W Polsce liczne doniesienia podkreślają szpitalny charakter zakażeń HCV. Uzyskane wyniki sugerują jednak potencjalnie możliwe inne od jatrogennych drogi szerzenia się WZW C: do zakażeń mogło dochodzić również np. w pozamedycznych placówkach lub punktach usługowych, w których stosowane są zabiegi z przerwaniem ciągłości skóry i błon śluzowych lub stosowany był niesterylny sprzęt: salony kosmetyczne, fryzjerskie, punkty tatuażu lub akupunktury. Dotychczas główny nacisk kładziono na procedury nieswoiste zapobiegania zakażeniom m.in. HCV w służbie zdrowia i działania te nadal pozostaną ważnym elementem profilaktyki. Jednak obecnie celowym wydaje się być podjęcie podobnych działań w placówkach pozamedycznych, w których potencjalnie możliwe jest przeniesienie zakażenia HCV poprzez przerwanie ciągłości skóry. Niestety, opracowana w latach pięćdziesiątych ankieta, wykorzystywana w niniejszym badaniu, nie mogła posłużyć jako narzędzie oceny tych placówek – w tym celu konieczne jest opracowanie odpowiednich metod badawczych i przeprowadzenie celowanych badań.

Rycina 18 ocenia częstość zakażenia HCV jako następstwa ekspozycji w warunkach zawodowych. Gdańszczanie, u których rozpoznano zakażenia HCV w latach 1997-2010, jedynie w 7% deklarowali wykonywanie zawodu medycznego. Pośrednio również i te wyniki dowodzą, że gdańskie szpitale nie stanowią istotnego zagrożenia zakażeniem HCV – również dla swoich pracowników [168].

Rycina 19 przedstawia zmiany w czasie w zakresie częstości zgłaszania w wywiadzie hospitalizacji poprzedzającej w okresie sześciu miesięcy rozpoznanie zakażenia HCV wśród gdańskich pacjentów w latach 1997-2010. Ponownie jako początek analizy przyjęto rok 1997, w którym zaczęto w Polsce oddzielnie formalnie

rejestrować przypadki WZW C. Porównując okresy 1997-2004 i 2005-2010 odnotowano znamienne statystycznie spadki częstości zgłaszania takich poprzedzających hospitalizacji z 16,2% do 2,3% pacjentów z rozpoznaniem HCV. Przyczyn takiej obserwacji może być kilka: zmieniający się system rejestracji zakażeń, stopniowa poprawa w zakresie wykrywania przewlekłych, wieloletnich zakażeń HCV. Jednak dane te świadczą również o znikomym i malejącym ryzyku transmisji jatrogennej HCV w gdańskich placówkach systemu ochrony zdrowia w latach 1990-2010, a pośrednio o skuteczności i doskonaleniu podejmowanych nieswoistych działań zapobiegawczych. Sugeruje również poszukiwanie ewentualnych pozamedycznych dróg transmisji HCV.

## 6. Wnioski

1. W Gdańsku w latach 1990-2010 wystąpił znaczący spadek zapadalności na zakażenie HBV i wzrost zapadalności na zakażenie HCV we wszystkich grupach wiekowych. Wykazano malejący w czasie związek tych zakażeń z kontaktem z placówkami służby zdrowia, co dowodzi skuteczności stosowanej profilaktyki swoistej i nieswoistej, a także nakazuje objęcie bardziej szczegółowym nadzorem placówek pozamedycznych.
2. Jedynie 3% zakażonych HBV deklarowało przebycie uprzednich szczepień, co potwierdza ich wysoką skuteczność.
3. Formularze wykorzystywane przez Państwową Inspekcję Sanitarną do przeprowadzania wywiadów epidemiologicznych powinny być sukcesywnie aktualizowane, uwzględniając postęp wiedzy o epidemiologii HBV i HCV.

## 7. Streszczenie

### 7.1. Streszczenie w języku polskim

Przedmiotem niniejszej pracy jest epidemiologia zakażeń HBV i HCV w Gdańsku w latach 1990-2010. Do zakażenia tymi wirusami dochodzi głównie poprzez kontakt z krwią, drogą wertykalną i płciową. Następstwem mogą być: przewlekłe zapalenie i marskość wątroby oraz HCC.

Celem pracy była analiza potencjalnych miejsc i dróg zakażenia HBV i HCV, głównie w obrębie placówek systemu ochrony zdrowia, a także występowania WZW B wśród osób uprzednio szczepionych przeciwko HBV.

Praca jest retrospektywną analizą danych zawartych w standardowych kartach wywiadu epidemiologicznego wszystkich zgłoszonych w tym okresie w Gdańsku zachorowań. Analizie poddano dane: demograficzne, dotyczące potencjalnych dróg zakażenia, zachowań ryzykownych oraz dane środowiskowe.

Wyniki: w latach 1990-2010 w Gdańsku zaobserwowano spadek zapadalności na WZW B we wszystkich grupach wiekowych. Główną przyczyną były zapewne skuteczne szczepienia ochronne. Spadek był znamienne większy u kobiet niż u mężczyzn, co najpewniej odzwierciedla skuteczność profilaktyki wśród średniego personelu medycznego. Innymi czynnikami powodującymi spadek zapadalności na HBV mogło być wprowadzenie sprzętu jednorazowego oraz poprawa standardów sterylizacji sprzętu wielokrotnego użycia, także poza systemem ochrony zdrowia. Do zakażenia dochodziło jedynie w 20% przypadków na oddziałach zabiegowych, a jednocześnie aż 58% chorych nie miało w ogóle poprzedzającego (w ciągu 6 miesięcy) kontaktu z systemem ochrony zdrowia. Wykazano znamienne statystycznie postępujący spadek powiązań zgłaszanych zakażeń HBV z placówkami ochrony zdrowia, zarówno wśród pacjentów jak i personelu. Oprócz postępującej poprawy jakości w zakresie dezynfekcji i sterylizacji istotny wpływ na tę obserwację mógł mieć fakt, że w końcowych latach badanego okresu zgłaszano głównie nie ostre, lecz przewlekłe zakażenia HBV, będące następstwem infekcji dokonujących się na przełomie lat 80' i 90'. Jedynie 3% zgłoszonych przypadków zakażenia HBV podawało w wywiadzie przebieg szczepienia – są to osoby, które zapewne nie odpowiedziały na szczepienie lub zostały zaszczepione w trakcie trwającego zakażenia. W przypadku HCV odwrotnie, odnotowano stały wzrost liczby zgłaszanych

przypadków, w części wynikający z udoskonalania narzędzi diagnostycznych i systemu raportowania. Najwyższa zapadalność na HCV była w grupie wiekowej powyżej 40 roku życia. Nie sygnalizowano w tym czasie w Gdańsku ognisk zakażeń wirusem HCV, co świadczy, że zgłoszone wówczas ilości zachorowań dotyczyły głównie choroby przewlekłej. Tu również aż 86% osób deklarowało całkowity brak kontaktu z systemem ochrony zdrowia w okresie 6 miesięcy poprzedzających wykrycie zakażenia HCV. Przyczyną może być rzadko objawowy charakter wczesnej fazy zakażenia HCV, ale możliwy jest także fakt, że do zakażeń dochodziło poza placówkami ochrony zdrowia. Teza ta stoi w sprzeczności z przyjętym poglądem, że do zakażenia HCV w Polsce dochodzi głównie w szpitalach. Dlatego dalszej ocenie powinny podlegać np. salony kosmetyczne, fryzjerskie, punkty tatuażu/akupunktury etc. Poza tym, wobec braku szczepionki, tak wysoki odsetek dowodzi pośrednio wysokiej skuteczności profilaktyki nieswoistej stosowanej w placówkach służby zdrowia. Jedynie 7% zgłoszonych przypadków wykrycia HCV deklarowało wykonywanie zawodu medycznego.

#### Wnioski:

1. W Gdańsku w latach 1990-2010 wystąpił znaczący spadek zapadalności na HBV i wzrost zapadalności na HCV we wszystkich grupach wiekowych. Wykazano malejący w czasie związek tych zakażeń z kontaktem z placówkami służby zdrowia, co dowodzi skuteczności stosowanej profilaktyki swoistej i nieswoistej, a także nakazuje objęcie bardziej szczegółowym nadzorem placówek pozamedycznych.
2. Jedynie 3% zakażonych HBV deklarowało przebycie uprzednich szczepień, co potwierdza ich wysoką skuteczność.
3. Formularze wykorzystywane przez Państwową Inspekcję Sanitarną do przeprowadzania wywiadów epidemiologicznych powinny być sukcesywnie aktualizowane, uwzględniając postęp wiedzy o epidemiologii HBV i HCV.

## 7.2. Streszczenie w języku angielskim

This paper focuses on the epidemiology of HBV and HCV infections in Gdańsk in the years 1990–2010. Infection is usually transmitted through contact with blood, vertically or sexually. It may result in: chronic liver inflammation or cirrhosis and hepatocellular cancer (HCC).

The aim of this paper was to analyse the potential locations and routes of infection with HBV and HCV, mainly in healthcare institutions, as well as the incidence of HBV infections among persons vaccinated against HBV.

This is a retrospective analysis of data included in standard epidemiological history cards of all incidences reported in Gdańsk within the analysed period. Analysis included data regarding: demography, potential routes of infection, risky behaviours, and environment.

Results: in the years 1990–2010, a reduction of HBV infections was observed in all age groups in Gdańsk. The main reason was probably efficient preventive vaccination. The reduction was significantly greater among women than among men, which most likely reflects the efficiency of prevention among mid-level medical personnel. HBV incidence may be also reduced due to the introduction of disposable devices and better standards of sterilising reusable equipment also in settings outside the healthcare system. Only 20% of infections occurred in surgery wards, while as many as 58% of patients had no contact with the healthcare system prior to infection (within 6 months). It has been demonstrated that the correlation between reported HBV infections and healthcare institutions is becoming statistically significantly weaker among both patients and staff. Other than better quality of disinfection and sterilisation, this observation could have been due to the fact that in the later years of the studied period most of the reported cases were chronic, not acute, that is ones started in the years at the end of the 80s and beginning of the 90s. Only 3% of the reported HBV cases declared history of vaccination – they are persons who probably did not respond to vaccination or were vaccinated during infection. On the other hand, the incidence of reported HCV infections increased, partly due to improved diagnostic tools and reporting system. HCV incidence was the highest in the age group above 40. In the analysed period, no HCV infection outbreaks were reported in Gdańsk, which means that the cases reported in this period were mostly chronic. Again, as many as 86% of persons declared having had no contact with the healthcare system in the

6 months preceding diagnosis of HCV infection. This may be because early phases of HCV infection are usually asymptomatic, but also because infection occurred outside of healthcare institutions. This thesis contradicts the generally accepted view that in Poland HCV infections occur mainly in hospitals. Therefore, further assessment should include e.g.: beauty and hairdressing salons, tattoo studios, and acupuncture practices. Moreover, the high incidence among unvaccinated persons proves indirectly that the non-specific prevention used in healthcare institutions is highly efficient. Only 7% of persons diagnosed with HCV declared practicing a medical profession.

#### Conclusions:

1. In Gdańsk, the incidence of HBV decreased and the incidence of HCV increased significantly in the period from 1990 to 2010, in all age groups. The correlation of these infections with healthcare institutions was demonstrated to decrease in time, which proves that the specific and non-specific prevention used is efficient and indicates that non-medical institutions should be assessed in more detail. Only 3% of persons diagnosed with HBV infection declared having undergone vaccination, which confirms the high efficacy of vaccines.
3. Forms used by the State Sanitary Inspectorate to collect epidemiological inquiries should be successively updated to take into account the increasing knowledge about HBV and HCV epidemiology.





Ryc. 20 b Wywiad o wirusowym zapaleniu wątroby-str.2

4. Data zgłoszenia zachorowania (podejrzenia) do TSSE 

--	--	--	--	--	--	--	--

  
dzień m-c rok

7. Badania serologiczne:

a) przy przyjęciu do szpitala lub we wstępnym okresie choroby: AgHBs 

(+)	(-)	nie badano
-----	-----	------------

 ; anty HBs 

(+)	(-)	nie badano
-----	-----	------------

b) przy wypisie ze szpitala: Ag HBs 

(+)	(-)	nie badano
-----	-----	------------

 ; anty HBs 

(+)	(-)	nie badano
-----	-----	------------

8. Zejście choroby—wypisanie z poprawą 

1.
----

 ; przejście w postać przewlekłą 

2.
----

 ; zgon 

3.
----

**III. Wywiad epidemiologiczny**

1. a) Czy chorował poprzednio na WZW 

TAK	NIE
-----	-----

 b) jeśli chorował podać datę \_\_\_\_\_

c) liczba lat między poprzednim i obecnym zachorowaniem 

--	--

2. a) Czy w ciągu ostatnich dwu lat otrzymał gamma globulinę 

TAK	NIE
-----	-----

 b) jeżeli TAK podać datę podania \_\_\_\_\_

c) czas od otrzymania g.g. do zachorowania w miesiącach 

--	--

3. Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed zachorowaniem choły:

a) otrzymał zastrzyki lub był poddany nakłuciom: w przychodni: 

TAK	NIE
-----	-----

 , w szpitalu 

TAK	NIE
-----	-----

 , w sanatorium 

TAK	NIE
-----	-----

b) otrzymał transfuzję 

TAK	NIE
-----	-----

c) był poddany zabiegowi chirurgicznemu 

TAK	NIE
-----	-----

d) był poddany zabiegowi stomatologicznemu 

TAK	NIE
-----	-----

e) jeżeli na jeden z powyższych punktów odpowiedź brzmi TAK to podać nazwę i adres placówki leczniczej \_\_\_\_\_

--	--	--	--	--	--	--	--

  
kod CRO

4. Czy w okresie dwu miesięcy przed zachorowaniem miał styczność z chorym na WZW 

TAK	NIE
-----	-----

 jeżeli TAK to podać z kim (nazwisko i imię, adres) i kiedy \_\_\_\_\_



Ryc. 20 d Wywiad o wirusowym zapaleniu wątroby-str.4

2. a) Data wykonania dezynfekcji ..... b) liczba dni od zachorowania do dezynfekcji

c) liczba dni od hospitalizacji do dezynfekcji   ; ewentualna przyczyna opóźnienia .....

3. Liczba osób, którym podano gamma globulinę w związku ze stycznością z tym zachorowaniem

4. a) Data podania gamma globuliny ostatniej osobie ze stycznością z chorym .....

b) liczba dni od zachorowania chorego do podania g.g. ostatniej osobie   c) liczba dni od hospitalizacji chorego do podania g.g. ostatniej osobie

5. Ewentualny opis działań dodatkowych .....

6. Osoby podejrzane o zakażenie ze środowiska domowego, zakładu, nauki, wychowania: .....

Lp.	Nazwisko i imię	Data urodzenia						Data ostatniego kontaktu	Nazwa i adres zakładu pracy, nauki, wychowania	Data działania zapobiegawczego		Data i wynik badań serologicznych Ag HBs, anty Ag HBs	Przychodnia
		d	d	m	m	r	r			g.g.	nadzór		
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													

Data wywiadu

pieczęć i podpis osoby sporządzającej

## 9. Piśmiennictwo

1. A review of chronic hepatitis B epidemiology and management issues in selected countries in the Middle East. Specialist Panel on Chronic Hepatitis B in the Middle East. *J. Viral Hepat.* 2012; 19: 9-22
2. Aniszewska M., Kowalik-Mikołajewska B., Pokorska-Lis M. Mother-to-child transmitted HBV infection in a girl without full perinatal prophylaxis-course and therapeutic difficulties. *Exp Clin Hep* 2007; 3(2):AB10-10
3. Anwar W.A., Khaled H.M., Amra H.A., El-Nezami H., Loffredo C.A. Changing pattern of hepatocellular carcinoma (HCC) and its risk factors in Egypt: possibilities for prevention. *Mutat. Res.* 2008; 659: 176-184
4. Arima S., Michitaka K., Horiike N., Kawai K., Matsubara H., Nakanishi S., Abe M., Hasebe A., Tokumoto Y., Yamamoto K., Onji M. Change of acute hepatitis B transmission routes in Japan. *J. Gastroenterol.* 2003; 38:772-775
5. Asia-Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 657-663
6. Awan Z., Idrees M., Amin I., Butt S., Afzal S., Akbar H., Rehman I.U., Younas S., Shahid M., Lal A., Saleem S., Rauff B. Pattern and molecular epidemiology of Hepatitis B virus genotypes circulating in Pakistan. *Infect. Genet. Evol.*, 2010; 10: 1242-1246
7. Ay P., Torunoglu M.A, Com S., Cipil Z., Mollahaliloglu S., Erkoc Y., Dilmen U. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Surveillance and outbreak reports. Eurosurveillance* 2013; 18 (47) ; 1-7
8. Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine.* 2000; 19: 877-885
9. Berger J., Brydak L., Bucholc B. i wsp. Choroby zakaźne i ich zwalczanie na ziemiach polskich w XX wieku. Kostrzewski J, Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D. (red) Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001:387-398
10. Bielawski K.P., Charmuszko U., Dybikowska A., Stalke P., Podhajska A.J. Genetic variability of hepatitis B virus isolates in Poland. *Virus Genes*, 2006; 33: 77-86
11. Brewer DD, Hagan H. Evaluation of a patient referral contact tracing programme for hepatitis B and C virus infection in drug injectors. *Research articles. Eurosurveillance* 2009; 14 (14):5-9

12. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res.*, 2004; 106: 199-209
13. Caley M., Fowler T., Greatrex S., Wood A. Differences in hepatitis B infection rate between ethnic groups in antenatal women in Birmingham, United Kingdom, May 2004 to December 2008. Research articles. *Eurosurveill.* 2012; 17 (30): 1-6
14. Canciara J., Grabowski M. L. Sytuacja epidemiologiczna zakażeń HBV i HCV w Polsce. *Med. Dypl.* 2006; 15: 18-22
15. Cardell K., Widell A., Frydén A., Akerlind B., Mansson A.S., Franzén S., Lymer U.B., Isaksson B. Nosocomial hepatitis C in a thoracic surgery unit; retrospective findings generating a prospective study. *J. Hosp. Infect.* 2008; 68: 322-328
16. Chaves S., Widdowson M.A., Bosman A. Surveillance of HCV infection in the Netherlands. *Eurosurveill.* 2003; 8: 108-113
17. Chlabicz S., Flisiak R., Grzeszczuk A., Kovalchuk O., Prokopowicz D., Chyczewski L. Known and probable risk factors for hepatitis C infection: a case series in north-eastern Poland. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 141-145
18. Chlabicz S., Grzeszczuk A., Prokopowicz D. Medical procedures and the risk of iatrogenic hepatitis C infection: case-controlled study in north-eastern Poland. *J. Hosp. Infect.* 2004; 58: 204-209
19. Cianciara J, Juszczyk J. Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin 2012: 226-228 i 770-803
20. Cieśla A., Bociąga-Jasik M., Pac A., Warunek W., Sobczyk-Krupiarz I., Janas-Skulina U., Głowacki M., Kosiniak-Kamysz W., Sitko M. Epidemiology of viral hepatitis on the basis of the questionnaire survey conducted among patients of the Infectious Diseases Department. *E&C Hepatology*, 2010; 6: 39-43
21. Cieśla A., Mach T. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby- aktualne wyzwania epidemiologiczne, kliniczne i terapeutyczne. *Prz. Gastroenterol.* 2007; 2: 69-73
22. Cocquerel L, Wychowski C, Minner F, i wsp. Charged residues in the transmembrane domains of hepatitis C virus glycoproteins play a major role in the processing, subcellular localization, and assembly of these envelope proteins. *J. Virol.* 2000; 74: 3623-3633
23. Coppola N. , Alessio L., Gualdieri L., Pisaturo M., Sagnelli C., Caprio N., Maffei R., Starace M., Angelillo I.F., Pasquale G., Sagnelli E. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants

- and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. Research article. *Eurosurveill.* 2015; 20 (35): 1-13
24. Coppola N., Masiello A., Tonziello G., Pisapia R., Pisaturo M., Sagnelli C., Messina V., Iodice V., Sagnelli E. Factors affecting the changes in molecular epidemiology of acute hepatitis B in a Southern Italian area. *J. Viral Hepat.* 2010; 17: 493-500
  25. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011; 31, (Suppl 2): 30-60
  26. Córdoba J, Flavi? M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, Esteban R, Guardia J. Quality of live and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J. Hepatol.* 2003; 39: 231-238
  27. Dane D.S., Cameron C.H., Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*, 1970; 1: 695-698
  28. de Oliveria Andrade L.J., D'Oliveira A., Melo R.C., De Souza E.C., Costa Silva C.A., Paraná R. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J. Glob. Infect. Dis.* 2009; 1: 33-37
  29. Dembińska- Kieć A., Naskalski J. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej: podręcznik dla studentów medycyny Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010; 751-768
  30. Di Bisceglie A.M. Who and how should a hepatologist screen for HCC pathophysiologic basis for the therapy of liver disease. *Postgr. Cour.* 2007; AASLD:195-199
  31. Duffell E.F., van de Laar M. Survey of surveillance systems and select prevention activities for hepatitis B and C, European Union/European Economic Area. *Eurosurveillance* 2015, 20 (13): 1-8
  32. Duffell E.F., van de Laar M.J.W., Amato-Gauci A.J. Enhanced surveillance of hepatitis B in the EU, 2006-2012. *J. Viral Hepat.* 2015, 22: 581-589
  33. ECDC, "Annual epidemiological report 2011, Surveillance Report", European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2011
  34. El Khouri M., dos Santos V.A. Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*, 2004; 59: 216-224



35. Ergunay K., Balaban Y., Cosgun E., Alp A., Simsek H., Sener B., Tatar G., Hascelik G. Epidemiologic trends in HBV infections at a reference centre in Turkey: an 11-year retrospective analysis. *Ann. Hepatol.* 2012; 11: 672-678
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe. 2012. Stockholm: ECDC; 2014
37. Fassio E., Míguez C., Soria S., Palazzo F., Gadano A., Adrover R., Landeira G., Fernández N., García D., Barbero R., Perelstein G., Ríos B., Isla R., Civetta E., Pérez Ravier R., Barzola S., Curciarello J., Colombato L.A., Jmeniltzky A. Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multicenter retrospective study. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2009; 39: 47-52
38. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 2004;127 (5 Suppl 1): S35-S50.
39. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin. Liver Dis.* 2003;23: 47-58.
40. Fleischer- Stepniewska K., Kuchar E., Madej G., Patrzalek D., Pazgan-Simon M., Piszko P., Rejman-Gruszka B., Rotter K., Rymer W., Serafińska S., Simon K., Szenborn L., Szymczak A., Zaleska I. Zakaźne choroby wątroby i dróg żółciowych. Zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi. Simon K. (red.) Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2011: 11-66
41. Franco E., Bagnato B., Marino M.G., Meleleo C., Serino L., Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J. Hepatol.* 2012 ; 4: 74-80
42. Franco E., Bagnato B., Marino M.G., Meleleo C., Serino L., Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J. Hepatol.* 2012; 4: 74-80
43. Ganczak M., Dmytrzyk-Daniłow G., Korzeń M., Szych Z. A cross-sectional serosurvey on hepatitis B vaccination uptake among adult patients from GP practices in a region of South-West Poland. *BMC Public Health* 2015; 15: 1060
44. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N. Eng. J. Med.* 2004;350: 1118-1129.
45. Genowska A., Jamiołkowski J., Rodakowska E., Fryc J., Kozela M., Pająk A. Changing 14-year trends in the epidemiology of hepatitis B virus infection in rural and urban Central-Eastern European areas. *J. Viral Hepat.*, 2015; 22: 1061-1067

46. Gładysz A., Rymer W., Inglot M., Smoliński P. Wirusowe zapalenia wątroby jako zakażenie szpitalne- aktualne i przyszłe regulacje prawne, *Zakażenia*, 2004; 1: 44-51
47. Goldstein S.T., Zhou F., Hadler S.C., Bell B.P., Mast E.E., Margolis H.S. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int. J. Epidemiol.* 2005;34: 1329-1339.
48. González-Candelas F., Guiral S., Carbó R., Valero A., Vanaclocha H., González F., Bracho M.A. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus (HCV) during colonoscopy diagnosis. *Virology*. 2010; 7: 217
49. Grabarczyk P., Kopacz A., Sulkowska E., i wsp. Badania wirusów przenoszonych przez krew u dawców krwi w Polsce. *Przegl. Epidemiol.* 2015; 69: 591-595
50. Grzeszczuk A., Wandalowicz A.D., Jaroszewicz J., Flisiak R. Prevalence and risk factors of HCV/HIV co-infection and HCV genotype distribution in north-eastern Poland. *Hepat Mon.* 2015; 15(7) : e27740
51. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. WHO, March 2015 <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>
52. Hahné S., Ramsay M., Balogun K., Edmunds W.J., Mortimer P. Incidence and routes of transmission of hepatitis B virus in England and Wales, 1995-2000: implications for immunisation policy. *J. Clin. Virol.* 2004; 29: 211-220
53. Hammit L.L., Hennessy T.W., Fiore A.E. et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine* 2007; 25: 6958-6964
54. Hansen N., Hay G., Cowan S., Jepsen P., Bygum Krarup H., Obel N., Weis N., Brehm Christensen P. Hepatitis B prevalence in Denmark- an estimate based on nationwide registers and a national screening programme, as on 31 December 2007. *Research articles. Eurosurveill.* 2013;18 (47) 1-8
55. Heinsen A., Bendtsen F., Fomsgaard A. A phylogenetic analysis elucidating a case of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during surgery. *J. Hosp. Infect.* 2000; 46: 309-313
56. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2006-2011-ECDC <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Hepatitis-B-C-surveillance-report-2006-2011.pdf>
57. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol. Rec.* 200; 79: 255- 263



58. Hoofnagle J.H., Seeff L.B., "Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C", N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2444-2451
59. Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J., Fleischer R., Lok A.S. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology, 2007;45:1056-1075.
60. Iwasaki Y., Esumi M., Hosokawa N., Yanai M., Kawano K. Occasional infection of hepatitis C virus occurring in haemodialysis units identified by serial monitoring of the virus infection. J. Hosp. Infect. 2000; 45: 54-61
61. Jabłońska J. Wirusowe zapalenie wątroby typu C. Zakażenia 2005;6: 59-62
62. Jabłońska-Chmielewska A. Epidemiologia wirusowych zapaleń wątroby.(w) Podstawy epidemiologii ogólnej, epidemiologia chorób zakaźnych. Jabłoński L, Korwat I. (red.) Czelej, Lublin 2002:305-318
63. Jafarzadeh A, Montazerifar SJ. Persistence of anti-HBs antibody and immunological memory in children vaccinated with hepatitis B vaccine at birth. J. Ayub Med. Coll. Abbottabad 2006; 18: 4-9
64. Jaroszewicz J, Luto M, Flisiak R. Pomiar stężenia antygenu HBs - nowe koncepcje monitorowania i leczenia zakażeń HBV. Zakażenia 2011; 5: 52-59
65. Juszczyk J. Hepatitis B. Patogeneza i terapia. Wydawnictwa Medyczne Termedia, Poznań, 2010:7-37
66. Juszczyk J. Hepatitis C: patogeneza i terapia. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2009: 5-11
67. Juszczyk J. Piętnaście lat badań nad wirusem C zapalenia wątroby w Polsce. Przegl. Epidemiol. 2005; 59: 373-384
68. Juszczyk J. Wirusowe zapalenia wątroby. (w) Choroby zakaźne i pasożytnicze. Dziubek, Z. (red) Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012:313-342
69. Juszczyk J. Zakażenia wirusem C zapalenia wątroby (anty-HCV i HCV RNA) w Polsce: wczoraj i dziś. Zakażenia 2012; 2: 62-68
70. Juszczyk J. Zakażenie wirusem C zapalenia wątroby (anty-HCV i HCV RNA) w Polsce: wczoraj i dziś. Zakażenia 2012; 12: 62-68
71. Juszczyk J., Flisiak R., Halota W., Pawłowska M., Simon K., Szenbron L., Ślusarczyk J. Polska Grupa Ekspertów HBV- Zespół ds. szczepień: Szczepienia przeciwko wirusowym zapaleniom wątroby typu A i B. Przegl. Epidemiol. 2012; 66: 89-91

72. Kadi Z., Saint-Laurent P., Cadranet J.F., Joly C., Dumouchel P., Jeanne S., Thiers V., Ciurana O., Astagneau P. Retrospective investigation of patients exposed to possible transmission of hepatitis C virus by a capillary blood glucose meter. *J. Hosp. Infect.* 2006; 63, 65-69
73. Kay A., Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Res.*, 2007; 127: 164-176
74. Kew M., François G., Lavanchy D., Margolis H., Van Damme P., Grob P., Hallauer J., Shouval D., Leroux-Roels G., Meheus A. Prevention of hepatitis C virus infection. *J. Viral Hepat.* 2004; 11:198-205
75. Kew M.C. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol. Biol. (Paris)* 2010; 58: 273-277
76. Komatsu H., Inui A., Fujisawa T., Takano T., Tajiri H., Murakami J., Suzuki M. Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010: A retrospective, multicenter study. *Hepatol. Res.* 2015; 45: 629-637
77. Kopilović B., Poljak M., Seme K., Klavs I. Hepatitis C virus infection among pregnant women in Slovenia: study on 31,849 samples obtained in four screening rounds during 1999, 2003, 2009 and 2013. *Eurosurveill.* 2015;20: 1-6
78. Krause G., Trepka M.J., Whisenhunt R.S., Katz D., Nainan O., Wiersma S.T., Hopkins R.S. Nosocomial transmission of hepatitis C virus associated with the use of multidose saline vials. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003;24:122-127
79. Krawczyk P., Białkowska J., Dworniak D., Kamerys J., Szosland D., Jabłkowski M. Czy ryzyko narażenia zawodowego na zakażenie wirusami HBV, HCV, HIV dotyczy tylko pracowników ochrony zdrowia? *Med. Pr.* 2010;61: 15-23
80. Larsen C., Pialoux G., Salomon D., Antona D., Le Strat Y., Piroth L., Pol S., Rosenthal E., Neau D., Semaille C., Delarocque Astagneau E. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV- infected population of France, 2004. *Surveillance and outbreak reports. Eurosurveillance* 2008; 13 (22) : 1-4
81. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral Hepat.* 2004;11 :97-107.

82. Li D., Long Y., Wang T., Xiao D., Zhang J., Guo Z., Wang B., Yan Y. Epidemiology of hepatitis C virus infection in highly endemic HBV areas in China. *PLoS One* 2013; 8 (1): e54815
83. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007;45:507-539.
84. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380: 2095-2128.
85. Lu C.Y., Ni Y.H., Chiang B.L. et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. *J. Infect. Dis.* 2008; 197: 1419-1426
86. Łapiński T.W., Szulżyk T., Flisiak R. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B a ciąża. *Przegl. Epidemiol.* 2010; 64: 503-507
87. MacLachlan J.H., Wang Y.J., Cowie B.C. A validation of the use of names to screen for risk of chronic hepatitis B in Victoria, Australia, 2001 to 2010. *Eurosurveillance* 2013; 18 (47): 1-8
88. Madaliński K., Gregorek H., Zembrzuska-Sadkowska E. et al. Immunogenicity of Engerix B vaccine in 786 children with risk of hepatitis B infection. *Hepatol. Pol.* 1998; 5 supl 1: 93-98
89. Madaliński K., Kołakowska A., Godzik P. Aktualne poglądy na przetrwanie odporności po szczepieniach przeciwko WZW B. *Przegl. Epidemiol.* 2015;69: 147-150
90. Madaliński K., Zakrzewska K., Kołakowska A., Godzik P. Epidemiologia zakażeń HCV w Europie Środkowej i Wschodniej. *Przegl. Epidemiol.* 2015; 69: 581-584
91. Magdzik W. Szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i sytuacja epidemiologiczna tej choroby w krajach europejskich w latach 1990-2001. *Przegl. Epidemiol.* 2006; 60: 179-184
92. Magdzik W. Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B). *Zakażenia* 2008, 3:53-61
93. Magdzik W. Wirusowe zapalenie wątroby typu C. Najbardziej istotne aspekty epidemiologiczne. *Przegl. Epidemiol.* 2006; 60: 751-757
94. Magdzik W., Czarkowski M.P. Niespodziewany wzrost liczby zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu B i typu C w 2005 roku w Polsce. *Przegl. Epidemiol.* 2006; 60: 545-554

95. Magdzik W., Czarkowski M.P. Stan zaszczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w Polsce do końca 2004 r. *Przeegl Epidemiol* 2006; 60: 185-192
96. Magdzik W., Czarkowski M.P. Sytuacja epidemiologiczna wirusowego zapalenia wątroby typu B w Polsce w latach 1979-2004. *Przeegl. Epidemiol.* 2006; 60: 471-480
97. Magdzik W., Gałązka A. Zakażenia wirusem HBV w placówkach służby zdrowia w Polsce i ich zapobieganie. *Przeegl. Epidemiol.* 1997; 51: 225-228
98. Magdzik W., Naruszewicz- Lesiuk D., Zieliński A. Choroby zakaźne i pasożytnicze- epidemiologia i profilaktyka, alfa- medica Press, Bielsko-Biała 2007; 325-343
99. Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A. (red.): Wakcynologia: alfa-medica press 2007:50-57
100. McClune A.C., Tong M.J. Chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2010; 14: 461-476
101. McDonald S.A., Hutchinson S.J., Bird S.M. et al. Excess morbidity in the hepatitis C-diagnosed population in Scotland, 1991-2006, *Epidemiol. Infect.* 2011; 139: 344-353
102. McMahon B.J. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin. Liver Dis.* 2004;24 (Suppl 1):17-21.
103. Mendy M.E., Welzel T., Lesi O.A., Hainaut P., Hall A.J., Kuniholm M.H., McConkey S., Goedert J.J., Kaye S., Rowland-Jones S., Whittle H., Kirk G.D. Hepatitis B viral load and risk for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in The Gambia, West Africa. *J. Viral Hepat.* 2010; 17:115-122
104. Mereckiene J., Cotter S., Lopalco P., D'Ancona F., Levy-Bruhl D., Giambi C., Johansen K., Dematte L., Salmaso S., Stefanoff P., O'Flanagan D. Hepatitis B immunization programmes in European Union, Norway, and Iceland: Where we were in 2009? *Vaccine* 2010; 28: 4470-4477
105. Migdał A., Nowak-Parzygnat B., Madaliński K. Przetrawanie przeciwciał anti-HBs wśród pracowników Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" po szczepieniach przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (1994-1998) *Med. Pr.* 2003; 54: 445-452

106. Myers R., Gnaneshan S., Ijaz S., Tedder R., Ramsay M., Green J. HepSEQ Steering Committee. HepSEQ- an Integrated Hepatitis B Epidemiology and Sequence Analysis Platform. *Eurosurveillance* 2008; 13 (4-6): 1-2
107. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego- Państwowy Zakład Higieny. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego- wirusowe zapalenie wątroby.  
[http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html)
108. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego- Państwowy Zakład Higieny. Meldunki MZ-56, dwutygodniowe, kwartalne, roczne sprawozdania o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach.  
[http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html)
109. Nayak N.C., Jain D., Vasdev N., Gulwani H, Saigal S., Soin A. Etiologic types of end-stage chronic liver disease in adults: analysis of prevalence and their temporal changes from a study on native liver explants, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24; 1199-1208
110. Nordenstedt H., White D.L., El-Serag H.B. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42 Suppl 3: S206-S214
111. Norder H., Couroucé A.M., Coursaget P., Echevarria J.M., Lee S.D., Mushahwar I.K., Robertson B.H., Locarnini S., Magnius L.O. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*, 2004; 47: 289-309
112. Ott J.J., Stevens G.A., Groeger J., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-2219
113. Ott J.J., Stevens G.A., Groeger J., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-2219
114. Ott J.J., Ullrich A., Mascarenhas M., Stevens G.A. Global cancer incidence and mortality caused by behavior and infection. *J. Public Health (Oxf)*. 2011; 33:223-233
115. Ott J.J., Stevens G.A., Groeger J., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30: 2212-2219.

116. Papatheodoridis G., Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2012; 26 : 371-380.
117. Patel D.A., Gupta P.A., M Kinariwala D.M., Shah H.S., Trivedi G.R., Vegad M.M. An investigation of an outbreak of viral hepatitis B in Modasa town, Gujarat, India. *J. Glob. Infect. Dis.* 2012; 4: 55-59
118. Pavio N., Taylor D., Lai M. Detection of novel unglycosylated form of hepatitis C virus E2 envelope protein that is located in the cytosol and interacts with PKR. *J. Virol.* 2002;76: 1265-1272
119. Pawłowska M., Sobolewska-Pilarczyk M. Rekomendacje postępowania w profilaktyce wertykalnych zakażeń HBV i HCV. *Przegl. Epidemiol.* 2016; 70: 119-120
120. Pekova L.M., Teocharov P., Sakarev A. Clinical course and outcome of a nosocomial outbreak of hepatitis C in a urology ward. *J. Hosp. Infect.* 2007; 67: 86-91
121. Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., Hutin Y.J., Bell B.P. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006;45: 529-538.
122. Pillonel J., Laperche S. Trends in risk of transfusion- transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Eurosurveill.* 2005;10: 5-8
123. Pitigoi D., Rafila A., Pistol A., Arama V., Molagic V., Streinu-Cercel A. Trends in hepatitis B incidence in Romania, 1989-2005. *Research articles. Eurosurveillance* 2008; 13, (1-3) ; 1-4
124. Polański J.A. (red). *Hepatologia: kompendium*, Medical Tribune Group, Warszawa 2004
125. Poujol I., Floret N., Servant-Delmas A., Marquant A., Laperche S., Antona D., Lot F., Coignard B. Hepatitis B virus transmission from a nurse to a patient, France 2005. *Surveillance and outbreak reports. Eurosurveillance* 2008; 13 (4-6) : 1-2
126. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*, 1997; 349 : 825-832
127. Praca zbiorowa pod redakcją: Mirosław J. Wysocki, Andrzej Zieliński, Rafał Gierczyński. Projekt KIK/35 "Zapobieganie zakażeniom HCV" jako przykład zintegrowanych działań w zdrowiu publicznym na rzecz ograniczenia zakażeń

krwiopochodnych w Polsce. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego- Państwowy Zakład Higieny

128. Public Health Agency of Canada. Hepatitis B in Canada: 2005-2011 Surveillance Report
129. Pungpapong S., Kim R., Poterucha J. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 967-975
130. Rantala M., van de Laar M.J. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe- a review. *Eurosurveillance* 2008; 13 (4-6) : 1-8
131. Rikabi A., Bener A., Al-Marri A., Al-Thani S. Hepatitis B and C viral infections in chronic liver disease: a population based study in Qatar. *East Mediterr. Health J.* 2009; 15: 778-784
132. Rimšeliene G., Nilsen O., Klovstad H., Blystad H., Aavisland P. Epidemiology of acute and chronic hepatitis B virus infection in Norway, 1992-2009. *BMC Infect. Dis.* 2011, 11:153
133. Rosińska M., Radziszewski F., Stępień M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2010 roku. *Przegl. Epidemiol.* 2012, 66: 287-292
134. Rotter K., Gładysz A., Rymer W., Smoliński P. Szczepienia profilaktyczne przeciwko WZW B- przegląd obowiązujących schematów. *Zakażenia* 2004; 2:50-54
135. Roure C. Overview of epidemiology and disease burden of hepatitis B in the European region. *Vaccine*, 1995; 13, Suppl. 1, pp. S18-S21
136. Sánchez-Tapias J.M. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J. Hepatol.* 1999; 31:107-112
137. Seeger C., Mason W.S. Hepatitis B virus biology. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2000; 64: 51-68
138. Shepard C.W., Simard E.P., Finelli L., Fiore A.E., Bell B.P. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol. Rev.* 2006; 28, 112-125
139. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection, *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5: 558-567
140. Simon K., Pazgan-Simon M. Rak wątrobowo-komórkowy związany z zakażeniem HBV, HCV-czy nowe formy diagnostyki i leczenia zapewniają skuteczne leczenie szerszej populacji chorych? *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2008; 10: 1068-1073



141. Soldan K., Davison K., Dow B. Estimates of the frequency of HBV, HCV, and HIV infectious donations entering the blood supply in the United Kingdom, 1996 to 2003. *Surveillance report. Eurosurveill.* 2005;10(2):17-19
142. Sreeramaju P.V., Cadena J., Fiebelkorn K.R., Sanchez R., Guerra F.A., Hershov R.C. Community outbreak of acute hepatitis B detected by the infection control program at a public hospital system. *TPHA Journal* 2010; 62: 18-22
143. Stefos A., Gatselis N., Zachou K., Rigopoulou E., Hadjichristodoulou C., Dalekos G.N. Descriptive epidemiology of chronic hepatitis B by using data from a hepatitis registry in Central Greece. *Eur. J. Inter. Med.* 2009; 20: 35-43
144. Stępień M., Rosińska M. Badania rozpowszechniania HCV w Polsce- gdzie jesteśmy? *Przegl. Epidemiol.* 2011; 65: 15-20
145. Stępień M., Rosińska M. Ogniska wirusowego zapalenia wątroby typu C w Polsce w latach 2003-2013. Procedury medyczne najczęstszą drogą przenoszenia zakażeń HCV. *Przegl. Epidemiol.* 2015; 69: 585-590
146. Strauss R., Fülöp G., Pfeifer C. Hepatitis C in Austria 1993-2000: reporting bias distort HCV epidemiology in Austria. *Eurosurveill.* 2003; 8: 113-118
147. Styczynski J., Wysocki M., Koltan S. and Kurylak A. A nine-year experience of immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection in children with cancer: results from a single institution in Poland. *J. Hosp. Infect.* 2001; 48: 298-303
148. Szata W. Wirusowe zapalenie wątroby - 1990 rok. *Przegl. Epidemiol.* 1992; 46: 99-110
149. Ślusarczyk J. Skojarzona szczepionka przeciw wirusowym zapaleniom wątroby typu A i B: aktualne wyniki badań i zalecenia. *Zakażenia* 2012; 4: 123-128
150. Ślusarczyk J. Szczepienia ochronne przed podróżami- wskazówki praktyczne. *Zakażenia* 2008; 3:109-114
151. Ślusarczyk J. Szczepionki i szczepienia zapobiegające wirusowym zapaleniom wątroby- sukcesy i niepowodzenia. *Zakażenia* 2008; 6: 42-50
152. Te H.S., Jensen D.M. Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. *Clin. Liver Dis.* 2010; 14: 1-21
153. Tong S., Kim K.H., Chante C., Wands J., Li J. Hepatitis B virus e antigen variants. *Int. J. Med. Sci.*, 2005; 2: 2-7
154. Van Damme P. Hepatitis B: vaccination programmes in Europe -an update. *Vaccine* 2001; 19: 2375-2379



155. Van der Sande M.A., Waight P.A., Mendy M. et al. Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence. *PLoS One* 2007; 2: e753
156. van Regenmortel M.H., Mayo M.A., Fauquet C.M., Maniloff J. Virus nomenclature: consensus versus chaos. *Arch. Virol.*, 2000; 145: 2227-2232
157. Vargas H.E., Laskus T., Radkowski M., Wilkinson J., Balan V., Douglas D.D., Harrison M.E., Mulligan D.C., Olden K., Adair D., Rakela J. Detection of hepatitis C virus sequences in brain tissue obtained in recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002, 8:1014-1019
158. Viviani S., Carrieri P., Bah E., Hall A.J., Kirk G.D., Mendy M., Montesano R., Plymoth A., Sam O., Van der Sande M., Whittle H., Hainaut P., Gambia Hepatitis Intervention Study. 20 years into the Gambia Hepatitis Intervention Study: assessment of initial hypotheses and prospects for evaluation of protective effectiveness against liver cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17: 3216-3223
159. Wang R.X., Boland G.J., van Hattum J. et al. Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10: 260-263
160. WHO, Hepatitis C Fact sheet, updated April 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
161. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2009;84: 405-420.
162. Wilkins T., Malcolm J.K., Raina D., Schade R.R. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician* 2010, 81: 1351-1357
163. Williams S., Vally H., Fielding J., Cowie B. Hepatitis B prevention in Victoria, Australia- the potential to protect. *Research articles. Eurosurveill.* 2011;16(22) : 1-6
164. Wise M.E., Marquez P., Sharapov U., Hathaway S., Katz K., Tolan S., Beaton A., Drobeniuc J., Khudyakov Y., Hu D.J., Perz J., Thompson N.D., Bancroft E. Outbreak of acute hepatitis B virus infections associated with podiatric care at a psychiatric long-term care facility. *Am. J. Infect. Control* 2012; 40: 16-21
165. Wojtacha A., Juszczak J.: Retrospektywna ocena czynników ryzyka zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, na podstawie anonimowej ankiety, *Prz. Lek.*, 2003; 6: 90-95
166. World Health Organization. Hepatitis C estimated prevalence and number infected by WHO Regio. *Weekly Epidemiol. Rec.* 1999; 49: 421-428

167. Zacharakis G., Kotsiou S., Papoutselis M., Vafladis N., Tzara F., Pouliou E., Maltezos E., Koskinas J., Papoutselis K. Changes in the epidemiology of hepatitis B virus infection following the implementation of immunisation programmes in Northeastern Greece. *Research articles. Eurosurveillance* 2009; 14 (32); 1-6
168. Zagożdżon P., Parszuto J., Raj A., Całus-Kania D., Korczak A., Ejsmont J. Częstość występowania i czynniki ryzyka zakażenia HCV wśród pracowników ochrony zdrowia w województwie pomorskim. *Przegl. Epidemiol.* 2009; 63: 39-43
169. Zarski J.P., Marcellin P., Leroy V., Trepo C., Samuel D., Ganne-Carrie N., Barange K., Canva V., Doffoel M., Cales P. Fédération nationale des Pôles de référence et des Réseaux Hépatites. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J. Hepatol.* 2006;45: 355-360.
170. Zheteyeva Y.A., Tosh P., Patel P.R., Martinez D., Kilborn C., Awosika-Olumo D., Khuwaja S., Ibrahim S., Ryder A., Tohme R.A., Khudyakov Y., Thai H., Drobeniuc J., Heseltine G., Guh A.Y. Hepatitis B outbreak associated with a home health care agency serving multiple assisted living facilities in Texas, 2008-2010. *Am. J. Infect. Control* 2014; 42: 77-81
171. Zieliński A. Nadzór epidemiologiczny. *Przegl. Epidemiol.* 2002, 56: 499-508

## 10. Wykaz rycin i tabel

### 10.1. Ryciny

Ryc. 1. Ilość zgłoszonych zakażeń HBV w Gdańsku w latach 1990-2010.....	26
Ryc. 2. Zapadalność na WZW typu B w Gdańsku w latach 1990-2010 z podziałem na grupy wiekowe.....	27
Ryc. 3. Średnia zapadalność na WZW typu B w Gdańsku z podziałem na grupy wiekowe w okresach 1990-1996, 1997-2004 i 2005-2010.....	28
Ryc. 4. Średnia zapadalność na WZW typu B w Gdańsku w latach 1990-2010 w zależności od płci w grupie wiekowej 20-39 lat.....	29
Ryc. 5. Występowanie hospitalizacji w okresie sześciu miesięcy poprzedzających zachorowanie na WZW typu B zgłoszonych w wywiadzie przez gdańskich pacjentów w latach 1990-2010.....	31
Ryc. 6. Hospitalizacje w poszczególnych gdańskich szpitalach zgłaszane w wywiadzie przez pacjentów w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV w latach 1990-2010.....	33
Ryc. 7. Hospitalizacje w szpitalu numer 1 i 4 zgłaszane w wywiadzie przez pacjentów w okresie 6 miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV w latach 1990-2010.....	34
Ryc. 8. Rodzaje placówek systemu ochrony zdrowia, z którymi kontaktowali się gdańscy pacjenci w okresie sześciu miesięcy poprzedzających zachorowanie na WZW typu B w latach 1990-2010.....	35
Ryc. 9. Rodzaj aktywności zawodowej deklarowany przez gdańskich pacjentów, u których zgłoszono zachorowanie na WZW typu B w latach 1990-2010.....	36
Ryc. 10. Odsetek pacjentów zgłaszających w wywiadzie hospitalizację w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HBV w Gdańsku w latach 1990-2010 z podziałem na grupy wiekowe.....	37

Ryc. 11. Deklarowane w wywiadzie przebycie szczepień przeciwko zakażeniu HBV wśród gdańskich pacjentów, u których zgłoszono zachorowanie na wirusowe zapalenie wątroby typu B w latach 1990-2010.....	38
Ryc. 12. Ilość zgłoszonych zakażeń HCV w Gdańsku w latach 1993-2010.....	40
Ryc. 13. Zapadalność na WZW typu C w Gdańsku w latach 1993-2010 z podziałem na grupy wiekowe.....	41
Ryc. 14. Średnia zapadalność na WZW typu C w Gdańsku z podziałem na grupy wiekowe w okresach: 1993-1998, 1999-2004 i 2005-2010.....	42
Ryc. 15. Hospitalizacje w poszczególnych gdańskich szpitalach zgłaszane w wywiadzie przez pacjentów w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HCV w latach 1997-2010.....	43
Ryc. 16. Hospitalizacje w szpitalu numer 1 zgłaszane w wywiadzie przez pacjentów w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HCV w latach 1997-2010.....	44
Ryc. 17. Rodzaje placówek systemu ochrony zdrowia, z którymi kontaktowali się gdańscy pacjenci w okresie sześciu miesięcy poprzedzających zachorowanie na WZW typu C w latach 1997-2010.....	45
Ryc. 18. Rodzaj aktywności zawodowej deklarowany przez gdańskich pacjentów, u których zgłoszono zachorowanie na WZW typu C w latach 1997-2010.....	46
Ryc. 19. Odsetek pacjentów zgłaszających w wywiadzie hospitalizację w okresie sześciu miesięcy poprzedzających rozpoznanie zakażenia HCV w Gdańsku w latach 1997-2010 .....	47
Ryc. 20 a Wywiad o wirusowym zapaleniu wątroby- str. 1.....	72
Ryc. 20 b Wywiad o wirusowym zapaleniu wątroby- str. 2.....	73
Ryc. 20 c Wywiad o wirusowym zapaleniu wątroby- str. 3.....	74
Ryc. 20 d Wywiad o wirusowym zapaleniu wątroby- str. 4.....	75

## 10.2. Tabele

Tab. 1. Markery serologiczne zakażenia HBV i ich interpretacja kliniczna.....	7
---	---

## 11. Wykaz skrótów

ALT- aminotransferaza alaninowa

AST- aminotransferaza asparaginianowa

ALP- fosfataza alkaliczna

anty-HAV- przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu A

anty-HCV- przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C

anty-HBe- przeciwciała przeciwko antygenowi otoczki wirusa zapalenia wątroby typu B

anty-HBc IgM- przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu w klasie IgM wirusa zapalenia wątroby typu B

anty-HBc IgG- przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu w klasie IgG wirusa zapalenia wątroby typu B

anty-HBs- przeciwciała przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B

cccDNA (covalently closed circular DNA)- kowalencyjnie zamknięte koliste DNA

GGTP- gammaglutamylotranspeptydaza

HAV- (*Hepatitis A Virus*)- wirus zapalenia wątroby typu A

HEV- (*Hepatitis E Virus*)- wirus zapalenia wątroby typu E

HBV- (*Hepatitis B Virus*)- wirus zapalenia wątroby typu B

HCV- (*Hepatitis C Virus*)- wirus zapalenia wątroby typu C

HDV- (*Hepatitis D Virus*)- wirus zapalenia wątroby typu D

HGV- (*Hepatitis G Virus*)- wirus zapalenia wątroby typu G

HCC- (*hepatocellular carcinoma*)- rak wątrobowokomórkowy

HBcAg- antygen rdzeniowy wirusa HBV

HBeAg- antygen otoczki wirusa HBV

HBsAg- antygen powierzchniowy wirusa HBV

IFN alfa- interferon alfa

NS5A- fosfoproteina niezbędna w replikacji HCV RNA

pDNA- aktywność polimerazy DNA

SVR- (ang. sustained virological response)- trwała eliminacja HCV RNA

WZW- wirusowe zapalenie wątroby

WZW A- wirusowe zapalenie wątroby typu A

WZW B- wirusowe zapalenie wątroby typu B

WZW C- wirusowe zapalenie wątroby typu C