

# Zakażenia HCV - narastający problem zdrowia publicznego

## Hepatitis - increasing problem of public health

### Summary

HCV infection is an increasing problem of public health because of the great number of infected people in the world. Chronic hepatitis C is a serious disease and its treatment is expensive, especially its chronic variant. The authors present the epidemiology, symptoms, diagnosis and treatment of hepatitis C. The crucial role of family doctors is to educate patients about prevention methods and diagnose them in early phases of infection, especially the acute phase. Acute hepatitis C is difficult to diagnose because it is commonly asymptomatic. Most infected patients are unaware of their condition until symptoms of chronic infection manifest themselves.

**Keywords:** HCV, hepatitis C, family doctor.

**Słowa kluczowe:** HCV, wirusowe zapalenie wątroby typu C, lekarz rodzinny.

---

**Lek. Agnieszka Muszyńska<sup>1</sup>,  
lek. Dagmara Pokorna-Katwak<sup>1</sup>,  
prof. dr hab. n. med. Andrzej Steciwko<sup>1,2</sup>**  
<sup>1</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM  
we Wrocławiu

**Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Steciwko**  
<sup>2</sup>Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa  
w Opolu

**Rektor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Steciwko**

**W**irus HCV (*Hepatitis C Virus*) wywołujący wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW t. C) odkryty został w 1989 roku. Jest to wirus RNA, należący do rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Hepacivirus* (1). Wykazuje on powinowactwo do komórek wątroby - hepatocytów, ale wykrywa się go również w innych komórkach - jednojądrzastych krwi i ośrodkowego układu nerwowego. Genom wirusa zawiera około 30% sekwencji wysoce zmiennych, co jest przyczyną dużej różnorodności genetycznej. Wirus ma także dużą zdolność mutacji oraz zmiany białek otoczkowych, co powoduje „oszukiwanie” układu immunologicznego.

WZW typu C zostało uznane przez Światową Organizację Zdrowia za jedno z największych światowych zagrożeń epidemiologicznych. Stanowi poważny problem kliniczny ze względu na duży odsetek zakażeń przewlekłych oraz powikłania zdrowotne. Jest też dużym wyzwaniem dla zdrowia publicznego z uwagi na coraz większe rozpowszechnienie, bezobjawowy przebieg, co uniemożliwia wczesne rozpoczęcie leczenia, a także wysoki koszt terapii i w wielu przypadkach jej niepełną skuteczność. WHO szacuje, że śmiertelność z powodu zakażeń HCV może wzrosnąć w najbliższych latach nawet kilkakrotnie. Ze względu na wieloletni bezobjawowy przebieg zakażenia

HCV chorobę określa się nawet mianem „wirusowej bomby zegarowej” (2).

### Epidemiologia

WHO wskazuje, że na świecie zakażonych jest ponad 180 milionów ludzi (3), a w Polsce około 1,5% populacji (600000 - 700000 osób) (2). Jak podają eksperci tylko niewielki odsetek osób zakażonych zostało zdiagnozowanych i jest leczonych, a pozostali nie wiedzą, że są zakażeni i mogą być źródłem zakażenia dla innych ludzi. Sytuacja epidemiologiczna zakażeń HCV w Polsce budzi od lat bardzo duży niepokój ekspertów, dlatego w czerwcu 2004 roku z inicjatywy Zarządów Głównych Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, została powołana Polska Grupa Ekspertów HCV, w skład której weszli przedstawiciele założycielskich Towarzystw Naukowych, a także Towarzystw współpracujących (m.in. Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci). Najważniejszym osiągnięciem Grupy jest opracowanie w 2005 r. projektu Narodowego Programu Zwalczenia Zakażeń HCV oraz fakt, że dzięki podjętym działaniom od 2006 r. rejestrowane są wszystkie, a nie jak dotychczas, wyłącznie objawowe przypadki pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anti-HCV. Zmiana sposobu rejestracji spowodowała urealnienie danych epidemiologicznych w Polsce. Grupa opracowuje też wytyczne postępowania terapeutycznego uwzględniając najnowszą wiedzę w tym zakresie. Specjaliści alarmują, że za 15-20 lat polska ochrona zdrowia będzie musiała się zmierzyć z leczeniem bardzo dużej liczby pacjentów z marskością i rakiem pierwotnym wątroby. Radykalna poprawa sytuacji epidemiologicznej i medycznej w zakresie zagrożenia HCV w Polsce nie będzie możliwa bez wprowadzenia narodowego programu zwalczania zakażeń HCV (4).

### Drogi zakażenia

Zakażenie HCV szerzy się przede wszystkim przez kontakt z krwią oraz produktami krwiopochodnymi. Przyczyną większości zakażeń w przeszłości były transfuzje krwi, ale odkad wprowadzono obowiązkowe badania krwi u wszystkich dawców (od 1992 roku badania na obecność przeciwciał anti-HCV, a w 2002 roku na obecność RNA wirusa) droga ta została praktycznie wyeliminowana. Narażone na nosicielstwo są jednak osoby, które poddały się transfuzji przed wprowadzeniem tych badań. Obecnie w Polsce do zakażenia HCV dochodzi najczęściej podczas wykonywania procedur medycznych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych (pobranie krwi, iniekcja, badania endoskopowe, zabiegi operacyjne), szczególnie u osób z chorobami przewlekłymi (hemofilia, przewlekła niewydolność nerek, choroby nowotworowe, biorcy

przeszczepów). Również duże znaczenie mają zabiegi wykonywane w gabinetach kosmetycznych czy fryzjerskich oraz zabiegi typowo niemedyczne, jak kolczykowanie czy tatuaże. Grupą narażoną na zakażenie są narkomani dożylni, z których zakażonych jest około 60-80%, także ci, którzy stosowali narkotyki wiele lat temu oraz biorcy kokainy drogą donosową, którzy używają wspólnych aplikatorów. Istnieje również ryzyko transmisji HCV z matki na dziecko (obserwacje pokazują jednak, że zakażeniu ulega tylko 5% noworodków z matek nosicielek (5) lub drogą seksualną, szczególnie u osób mających licznych partnerów. Karmienie piersią nie stanowi drogi transmisji wirusa. Ważną grupę ryzyka zakażenia stanowi personel medyczny - do zakażenia może dojść podczas przypadkowego zakłucia igłą w czasie wykonywania zabiegów medycznych.

Najwyższe odsetki zakażonych w Polsce, tj. około 60% występują u osób uzależnionych od środków odurzających przyjmowanych drogą dożylną, przy czym częstość wzrasta do 90% gdy są oni również zakażeni wirusem HIV. Również pacjenci hemodializowani należą do grupy wysokiego ryzyka zakażeń. Wśród nich stwierdza się 30-60% zakażonych HCV (2).

### Charakterystyka kliniczna

Jawne przypadki ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C należą do rzadkich (około 20% wirusowych zapaleń wątroby). Przebieg takiego zakażenia jest bardzo często skąpo- lub bezobjawowy. Niekiedy jedynym wykładnikiem zachorowania jest wzrost aktywności aminotransferaz we krwi. Bezobjawowy przebieg może trwać wiele lat i tylko przypadkowo wykonane badania mogą potwierdzić rozpoznanie i zakwalifikować pacjenta do farmakoterapii. U niektórych chorych występują niespecyficzne objawy, na przykład apatia, osłabienie czy objawy grypopodobne (ból kostno-mięśniowy, brak apetytu, nudności), które często prowadzą do mylnie postawionej diagnozy infekcji wirusowej, ale wirusem z innych grup. Czasem pojawia się ból w prawym podżebrzu. W badaniu fizykalnym u niektórych chorych stwierdza się nieznaczną hepatomegalię i/lub tkliwość w rzucie wątroby.

U około 80% pacjentów zakażonych wirusem HCV rozwija się przewlekłe zapalenie wątroby typu C, co jest cechą charakterystyczną wirusa. Szacuje się, że po około 20 latach od zakażenia u co piątego chorego pojawiają się objawy marskości wątroby i/lub pierwotnego raka wątroby (6 - dawniej 2). Ryzyko rozwinięcia się tych powikłań zależy od przebiegu i stopnia nasilenia zapalenia. U niektórych chorych przebieg choroby jest łagodny, nie występują u nich żadne objawy, a poziom aminotransferaz w surowicy mieści się w granicach normy. Druga grupa to pacjenci, u których przebieg zakażenia jest ciężki, objawy występują stale, we krwi stwierdza się obecność RNA wirusa, a poziomy aminotransferaz są podwyższone. Właśnie ci chorzy są znacznie bardziej narażeni na rozwój odległych powikłań.

#### **Wyróżniamy następujące postacie kliniczne HCV:**

- ostre WZW typu C (około 20% przypadków)
- przewlekłe WZW typu C (około 80% przypadków)
- marskość wątroby
- rak wątrobowokomórkowy (ryzyko wzrasta wraz z czasem trwania marskości wątroby)

Powikłania przewlekłego zapalenia wątroby niosą za sobą bardzo poważne skutki kliniczne. Marskość wątroby prowadzi do jej niewydolności, a w dalszej kolejności rozwijają się kolejne powikłania - żylaki przełyku (zagrożające pęknięciem i krwotokiem), żylaki odbytu, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, która stanowi bezpośrednie zagrożenie życia chorego.

### Diagnostyka

Wywiad i badanie fizykalne mają znaczenie wyłącznie u pacjentów w fazie ostrej zapalenia, kiedy to można stwierdzić hepatomegalię, ewentualnie pajęczki naczyniowe lub rumienie dłoniowe. Badania podmiotowe i przedmiotowe są bardzo przydatne podczas diagnostyki marskości wątroby (osłabienie siły mięśniowej, pogorszenie apetytu, nudności, zmniejszenie masy ciała, zmiana zabarwienia moczu, świąd skóry, retencja płynów, żółtaczka i wodobrzusze).

Do wykrywania zakażeń HCV stosuje się testy immunoenzymatyczne (EIA) III generacji. Charakteryzują się one wysoką czułością i swoistością, chociaż nie można wykluczyć wyników fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich. Wykrywają one obecność przeciwciał anti-HCV obecnych w surowicy krwi chorego. Należy pamiętać, że pojawiają się one po okresie zwanym „okienkiem serologicznym”, najczęściej w trzecim miesiącu od zakażenia lub niekiedy znacznie później (zwykle 2-8 tygodni od wystąpienia objawów ostrego zapalenia). Kolejnym ograniczeniem tych testów jest odróżnienie zakażeń ostrych od przewlekłych (przeciwciała mogą być niewykrywalne w początkowym okresie ostrego zakażenia lub utrzymywać przez wiele lat po przechorowaniu HCV). Wyniki fałszywie ujemne mogą także wystąpić u chorych z obniżoną odpornością, u których poziom przeciwciał jest zbyt niski, żeby mógł być wykryty.

Przeciwciała anti-HCV mogą być także oznaczane metodą immunoblottingu (najczęściej Western blot). Jest to tzw. test potwierdzenia, szczególnie przydatny u osób, u których wykryto przeciwciała anti-HCV, a nie stwierdzono obecności RNA wirusa. Jeśli przeciwciała stwierdzone są obiema metodami, oznacza to, że pacjent przebył zakażenie HCV, ale nie jest ono aktywne. Jeśli natomiast test Western blot jest ujemny, to EIA był najprawdopodobniej fałszywie dodatni (7). Najbardziej miarodajnym testem diagnostycznym jest oznaczanie RNA wirusa techniką PCR, a jego stwierdzenie potwierdza aktywne zakażenie (8). Można też oznaczać miano wirusa. Metoda ta weszła na stałe do diagnostyki klinicznej HCV. Istotne znaczenie ma genotypowanie i serotypowanie wirusa, gdyż określenie jednego z 6 genotypów i z ponad 50 podtypów jest niezbędne podczas ustalania schematu leczenia. Poszczególne typy wirusa różnią się bowiem wrażliwością na leki i dopiero określenie genotypu pozwala na ustalenie schematu i czasu trwania terapii.

Pomocne w diagnostyce są badania biochemiczne, które jednak nie są specyficzne dla WZW typu C. U chorych stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej (zwykle 5-krotnie), przy czym aktywność aminotransferazy alaninowej jest zwykle większa niż asparaginowej (u pacjentów z marskością może być odwrotnie). Poziomy fosfatazy alkalicznej i gam-

maglutamylotranspeptydazy są zwykle w normie (wyjątek to chorzy z marskością). Wyniki innych parametrów biochemicznych mieszczą się zazwyczaj w granicach normy i są podwyższone dopiero w bardzo zaawansowanym stadium choroby.

Powszechnie uważa się, że obiektywną ocenę zaawansowania choroby umożliwi biopsja wątroby. Nie jest to badanie warunkujące rozpoznanie, ale bardzo przydatne w ocenie jej zaawansowania.

### Rozpoznanie

Zakażenie wirusem HCV należy podejrzewać, gdy u chorego obserwuje się zwiększoną aktywność aminotransferaz w surowicy. Ma to szczególne znaczenie dla lekarzy rodzinnych, gdyż podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych może zostać stwierdzone podczas przypadkowo wykonanych badań diagnostycznych. W każdym przypadku należy rozpocząć diagnostykę z dużym prawdopodobieństwem podejrzewając wirusowe zapalenie wątroby (różnicowanie z WZW innego typu). Ostre WZW typu C możemy rozpoznać przez przypadek, gdy ma przebieg bezobjawowy lub gdy występują objawy kliniczne z towarzyszącym wzrostem aktywności aminotransferaz. Przewlekłe WZW typu C należy rozpoznać, jeśli w surowicy obecne są przeciwciała anti-HCV, a podwyższone stężenia aminotransferaz utrzymują się powyżej 6 miesięcy.

### Diagnostyka różnicowa

Należy przede wszystkim rozważyć występowanie zapalenia wątroby o innym podłożu (autoimmunologicznym, wywołanym przez wirusy typu B i D, alkoholowym), ale także polekowe uszkodzenie wątroby, chorobę Wilsona czy stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

### Leczenie

W 2005 roku zostało opracowane **Stanowisko** Zarządów Głównych Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego **dotyczące leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C**. Problemem jest długi okres oczekiwania na leczenie i utrudniony dostęp do leczenia dla wszystkich chorych. Nieleczony nosiciel jest źródłem zakażenia dla innych ludzi, co powoduje stały wzrost zachorowań. Brak profilaktyki w postaci szczepienia ochronnego zmusza do szeroko rozpowszechnionych działań, mających na celu jak najwcześniejsze wykrycie oraz leczenie choroby. Podkreśla się dużą rolę lekarzy rodzinnych w diagnostyce przesiewowej choroby.

Leczenie prowadzone jest w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia chorób zakaźnych.

#### **Aktualne (2008) standardy leczenia WZW typu C w Polsce (według 9 - zmodyfikowane)**

1. Leczeniem powinni być objęci chorzy z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby oraz wyrównaną marskością wątroby, a także z pozawątrobowymi objawami zakażenia HCV.
2. Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C należy leczyć w przypadku utrzymywania się wirerii HCV powyżej 12. tygodnia od wystąpienia pierwszych objawów lub

innych wykładników choroby. Leczenie winno być prowadzone za pomocą interferonów naturalnych lub rekombinowanych w schemacie przez pierwsze 4 tygodnie codziennie, a przez następne 20 tygodni w dawce 3 razy w tygodniu. W przypadku stosowania interferonu pegylowanego należy stosować go zgodnie ze wskazaniami producenta przez okres 24 tygodni.

3. Standardowym leczeniem przewlekłych zapaleń wątroby jest terapia skojarzona z zastosowaniem pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny. W przypadku pacjentów do 18. roku życia, przeciwwskazań, działań niepożądanych lub nieskuteczności terapii możliwe jest stosowanie innych interferonów, w połączeniu z rybawiryną lub monoterapii wybranym preparatem interferonu. Do leczenia przewlekłych zapaleń wątroby kwalifikuje się dzieci po 3. roku życia.
4. Przed zakwalifikowaniem do leczenia należy u chorego oznaczyć genotyp HCV, a w przypadkach zakażeń genotypami 1, 4, 5, 6 HCV również ilościowo stężenie HCV-RNA.
5. W pierwszej kolejności do leczenia powinno się kwalifikować osoby z zaawansowanym procesem chorobowym, w tym oczekujące na przeszczep wątroby. Leczeni powinni być również współzakażeni wirusem HBV lub HIV oraz chorzy dializowani oczekujący na przeszczepienie nerki. Powinni być leczeni też chorzy po przeszczepieniach narządów, u których stwierdza się wznowę zakażenia HCV.
5. W przypadkach wczesnej odpowiedzi wirusologicznej na leczenie, chorych zakażonych genotypem 1, 4, 5 i 6 HCV należy leczyć 48 tygodni. Zakażonych genotypem 2 i 3 HCV należy leczyć przez 24 tygodnie bez ilościowych badań wirerii. 72 tygodnie muszą być leczeni pacjenci z genotypem 1 HCV, u których po 12 tygodniach leczenia wiremia obniża się i ustępuje po 24 tygodniach leczenia. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby o etiologii HCV muszą być leczeni dłużej niż 72 tygodnie.
6. Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli po 24 tygodniach od zakończenia terapii nie stwierdza się obecności HCV-RNA w surowicy krwi.
7. Reterapię należy stosować u chorych z nawrotem wirerii HCV i u leczonych nieskutecznie. Stosuje się wówczas inne preparaty interferonu niż poprzednio oraz rybawiryne.

### Dostępne leki

#### • Interferony

Obecnie wiadomo, że interferony to swoiste gatunkowo cytokiny indukowane pod wpływem takich czynników, jak antygeny, wirusy i polinukleotydy. Wykazują one działanie przeciwwirusowe, antyproliferacyjne i immunomodulujące (10). Istotne znaczenie tych cytokin w mechanizmach naturalnej obrony przesądziło o próbach ich zastosowania w terapii. W leczeniu WZW typu C stosowany jest interferon alfa, który występuje w 3 postaciach: naturalnej (powstały w wyniku stymulacji ludzkich leukocytów), rekombinowanej (produkowany przy użyciu metod inżynierii genetycznej) i pegylowanej (połączony z glikolem polietylenowym, co zmniejsza jego wydalanie przez nerki i poprawia właściwości farmakokinetyczne). W leczeniu stosujemy obecnie interferon alfa-2a, alfa-2b oraz pegylowany.