

Genotypy HCV wśród pacjentów diagnozowanych w Bydgoszczy

HCV genotypes among patients diagnosed in Bydgoszcz

Małgorzata Tyczyno

Wojewódzki Szpital Obserwacyjno Zakaźny im. T. Browicza w Bydgoszczy

Summary: HCV genotype determines treatment response in HCV-infected patients. The aim of the study was the analysis of genotypes prevalence in 572 HCV-infected patients (358 adult, 164 children and 50 IVDUs co-infected with HIV).

The most frequent HCV genotype among all studied was genotype 1, occurred at 408 patients (71.3%). Genotypes 3 and 4 stepped out with similar frequency (14.7 and 13.6% respectively). In adults and children like in whole group predominated genotype 1 (81% and 65% respectively), in HCV-HIV co-infected patients genotype 3 (56%), among children genotype 4 stepped out frequently (32%).

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu C • genotyp HCV

Key words: hepatitis C • HCV genotype

Adres do korespondencji: Małgorzata Tyczyno, Wojewódzki Szpital Obserwacyjno Zakaźny w Bydgoszczy, ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: laborm@wsoz.pl

Wstęp

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia około 3% ludzi na świecie jest zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Częstość występowania infekcji jest zróżnicowana geograficznie. Odsetek zakażonych waha się od 1% w Europie i Ameryce Północnej do 20% w Egipcie.

Również w Europie obserwuje się geograficzne zróżnicowanie częstości zakażeń, najmniejszy odsetek 0,5% występuje na północy, ponad 2% we wschodnich rejonach kontynentu a największy w krajach basenu Morza Śródziemnego 4,6%. Szacuje się, że zakażonych HCV może być do 10 milionów mieszkańców. W Polsce zakażonych jest około 1,5% populacji [1].

Na podstawie różnic w sekwencji nukleotydów regionu kodującego białko niestrukturalne (NS5) wyróżniono genotypy, podtypy i quasispecies.

Podobieństwo w sekwencji nukleotydów pomiędzy genotypami wynosi 65,7–68,9%. Analogia w przypadku subtypów dochodzi do 76,9–80,1% a quasispecies 90,8–99% [2].

Według obecnie stosowanej nomenklatury wyróżnia się 6 podstawowych genotypów HCV. Ich występowanie na świecie wykazuje zróżnicowanie geograficzne. Genotypy 1 i 2 występują najczęściej w Europie, Stanach Zjednoczonych Ameryki

Północnej i Japonii [3]. W dwóch pierwszych krajach subtypy 1a i 1b występują z podobną częstotliwością. W Japonii dominuje subtyp 1b, stwierdzono go u 73% zakażonych w tym kraju [4]. Subtypy 2a i 2b występują równie często we wszystkich krajach; jedynie w Północnych Włoszech zaobserwowano dominację subtypu 2c. Genotyp 3a występuje głównie w Europie i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej szczególnie u zakażonych HCV narkomanów przyjmujących środki odurzające drogą dożylną [5]. Genotyp 4 występuje w Północnej Afryce i na Bliskim Wschodzie, 5 w Południowej Afryce a 6 w Azji [6]. Jedynie w Tajlandii stwierdzono inną dystrybucję genotypów i dominację tam genotypu 1 a następnie 3 [7]. W trakcie badań nad genotypami zidentyfikowano również genotypy 7, 8, 9 występujące w Wietnamie oraz 10 i 11 w Indonezji. Ponieważ ich występowanie ma charakter lokalny dla ujednoczenia nomenklatury zakwalifikowano je do jednej grupy – genotypu 6 [6].

Uważa się, że odpowiedź na leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C (wzw C) jest zależna od genotypu HCV. Jest ona bardziej korzystna u pacjentów z genotypem 2 lub 3 [8]. Od genotypu zakażającego uzależnia się czas leczenia pacjenta, stąd ich identyfikacja należy do rutynowej diagnostyki klinicznej.

W pracy przedstawiono wyniki badań genotypów wśród zakażonych HCV diagnozowanych w Bydgoszczy.

Tabela 1. Zróznicowanie genotypów HCV w wyróżnionych grupach pacjentów.

Grupa	n	Genotyp HCV				
		1	2	3	4	3a+4c/4d
Dorośli	358	289 (80,7%)	1 (0,3%)	52 (14,5%)	16 (4,5%)	–
Dzieci	164	107 (65%)	–	4 (2%)	53 (32%)	–
HCV-HIV	50	12 (24%)	–	28 (56%)	9 (18%)	1 (2%)
Ogółem	572	408 (71,3%)	1 (0,2%)	84 (14,7%)	78 (13,6%)	1 (0,2%)

Materiał i Metody

Badaniem objęto grupę 572 pacjentów Wojewódzkiego Szpitala Obserwacyjno-Zakaźnego im. Tadeusza Browicza w Bydgoszczy, diagnozowanych w latach 2002–2006 z powodu zakażenia HCV. Wśród nich było 358 dorosłych i 164 dzieci. Trzecią grupę stanowiło 50 narkomanów zakażonych równocześnie HCV i HIV.

Genotyp HCV oznaczano testem INNO-LiPA HCV II (INNOGENETICS) wykorzystując produkty amplifikacji HCV RNA.

HCV RNA izolowano przy użyciu ilościowego testu HCV Monitor (Roche) według instrukcji producenta i amplifikowano metodą RT-PCR na analizatorze COBAS AMPLICOR (Roche). Wyzolowany materiał do momentu analizy przechowywano w temperaturze -75°C .

Wyniki

Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono w Tabeli 1.

Najczęściej występującym genotypem HCV w badanej grupie pacjentów był genotyp 1, który stwierdzono u 408 przypadkach (71,3%). Genotypy 3 i 4 występowały podobnie często, zostały wykryte odpowiednio u 84 i 78 pacjentów. Genotyp 2 zdiagnozowano tylko w jednym przypadku. U jednego pacjenta wykryto współistnienie zakażeń genotypem 3 i 4.

Rozkład genotypów nie był identyczny w wyróżnionych grupach pacjentów. W grupie dorosłych najczęściej występował genotyp 1 (81%). Przeważał on także u dzieci (65%), u których wykryto także 53/164 (32%) przypadki zakażeń genotypem 4.

U osób przyjmujących środki odurzające drogą dożylną dominował genotyp 3, wykryty u 56% badanych. W grupie dorosłych zakażenia genotypem 3 dotyczyły niespełna 15% badanych, a były one prawie nieobecne u dzieci (2%).

Piśmiennictwo:

1. WHO-Hepatitis C-global prevalence (update). Weekly Epidemiological Record, 1999; 74: 425–27
2. Zein NN: Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. Clin Microbiol Rev, 2000; 13(2): 223–35
3. Marshall DJ, Heisler LM, Lyamichev V et al: Determination of hepatitis C virus genotypes in the Unites States by cleavase fragment length polymorphism analysis. J Clin Microbiol, 1997 ; 35(12): 3156–62

Omówienie

Przeprowadzone badania wskazują, że najczęściej występującym typem HCV wśród analizowanych pacjentów był genotyp 1 występujący u ponad 70% badanych, przy czym wśród dorosłych odsetek ten przekraczał 80%. Jest to zgodne z innymi doniesieniami. Januszkiewicz-Lewandowska i wsp. wykryli go wśród 90% pacjentów oddziałów onkohematologicznych [9]. Genotyp 1 dominuje w Europie na co wskazują doniesienia z Włoch, Hiszpanii, Holandii, Niemiec oraz byłych republik Związku Radzieckiego. Wykrywano go wśród od 68 do 82% badanych [10–13].

Wśród narkomanów wykryto dominację zakażeń genotypem 3, co może mieć związek z pewną hermetycznością tego środowiska [5]. Podobne wyniki uzyskała Grąbczewska, stwierdzając występowanie genotypu 3 u 53% badanych z koinfekcją HIV-HCV oraz Babik i Holodniy, którzy genotyp 3 rozpoznali u 62% takich pacjentów [14,15]. Prawdopodobnie transmisja zakażeń w określonych grupach na przykład ryzykownych zachowań przesądza o występowaniu określonego genotypu, gdyż trudno założyć, że genotyp 3 dominował w badanych grupach z innych przyczyn. W konsekwencji nie dziwi, że na przykład Silini i wsp. jak i Krekulowa i wsp. wykazali dominację genotypu 1 wśród badanych przez siebie pacjentów uzależnionych od środków odurzających. Ci ostatni autorzy genotyp 1 wykryli u 95% badanych [16,17].

Prawdopodobnie identyczne przyczyny leżą u podłoża różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów HCV wśród dzieci i dorosłych, których wyniki badań przedstawiono w niniejszej pracy. U co trzeciego dziecka wykrywano zakażenia genotypem 4, który wśród dorosłych występował kilkakrotnie rzadziej (4,5%).

Wśród dzieci badanych w Szpitalu Dziecięcym w Poznaniu wykryto dominację genotypu 1 [18]. Uwzględniając fakt, że głównym źródłem transmisji HCV są zakażenia szpitalne, należy się spodziewać, iż tego typu regionalne różnice będą się umacniać.

4. Takada N, Takase S, Takada A, Date T: Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. J Hepatol, 1993; 17: 277–83
5. Pavlitsky JM, Taskiris L, Roudot-Thoraval F et al: Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patient with chronic hepatitis C. J Infect Dis, 1995; 171: 1607–10
6. Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. N Engl J Med, 2001; 345(1): 41–52



7. Kanistanon D, Neelamek M, Dharakul T, Songsilvilai S: Genotypic distribution of hepatitis C virus in different regions of Thailand. *J Clin Microbiol*, 1997; 35(7): 1772–76
8. Davis GL: Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepat*, 2002; 36(5): 145–51
9. Januszkiewicz-Lewandowska D, Wysocki J, Rembowska J: Transmission of HCV infection among long-term hospitalized onco-haematological patients. *J Hosp Infect*, 2003; 53(2): 120–23
10. Viazov S, Kuzin S, Tchernovetsky M et al: Hepatitis C virus genotypes in different regions of former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova, and Uzbekistan). *J Med Virol*, 1997; 53(1): 36–40
11. Pistello M, Maggi F, Vatteroni L et al: Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Italy. *J Clin Microbiol*, 1994; 32(1): 232–34
12. Touceda S, Pereira M, Agulla A: Prevalence of hepatitis C virus genotypes in the area of El Ferrol (La Coruna, Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2002; 20(5): 200–4
13. Schneeberger PM, Keur I, van der Vliet W et al: Hepatitis C virus infection in dialysis centers in the Netherlands: a survey by serological and molecular methods. *J Clin Microbiol*, 1988; 36(6): 1711–15
14. Grąbczewska E, Pawłowska M, Halota W: Epidemiological aspects of HCV-HIV co-infections. *HIV AIDS Rev*, 2003; 2(3/4): 123–26
15. Babik JM, Holodniy M: Impact of highly active antiretroviral therapy and immunologic status on hepatitis C virus quasispecies diversity in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patient. *J Virol*, 2003; 77(3): 1940–50
16. Silini E, Bono F, Cividini A et al: Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection among intravenous drug users. *J Hepatol*, 1995; 22(6): 691–95
17. Krekulova L, Rehak V, Madrigal N et al: Genotypic and epidemiologic characteristics of hepatitis C virus infection among recent injection drug users and nonusers populations. *Clin Infect Dis*, 2001; 33(8): 1435–38
18. Januszkiewicz-Lewandowska D, Wysocki J, Pernak M et al.: Presence of hepatitis C virus (HCV)-RNA in peripheral blood mononuclear cells in HCV serum negative patients during interferon and ribavirin therapy. *Jpn J Infect Dis*, 2007; 60: 29–32