

Danuta Chlebna-Sokół, Iwona Ligenza, Paweł Krajewski

ANALIZA CZYNNIKÓW SPRZYJAJĄCYCH ZAKAŻENIOM HBV I HCV U DZIECI PRZEDWCZEŚNIE URODZONYCH

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Oddziału Intensywnej Terapii
Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab med. *H. Brózik*
Ordynator Oddziału: dr med. *A. Piotrowski*
Dyrektor Instytutu: prof. dr hab med. *J. Bodalski*

Wyniki badań dotyczą 32 dzieci przedwcześnie urodzonych z bardzo niską masą ciała, hospitalizowanych długoczasowo z powodu stanów zagrożenia życia. U dzieci tych rozpoznano (w warunkach ambulatoryjnych) przewlekłe zakażenia HBV i HCV, prawdopodobnie związane z wcześniejszym pobytem w szpitalu. Analizowano czynniki sprzyjające tym zakażeniom. Zaliczono do nich przede wszystkim przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych, parenteralną antybiotykoterapię oraz żywienie pozajelitowe.

Przewlekłe zakażenie wirusem typu B zapalenia wątroby jest jednym z najważniejszych problemów epidemiologicznych w świecie. W Polsce częstość przewlekłego zakażenia HBV szacuje się na 2% populacji, a odsetek dzieci chorych przewlekłe wynosi wg różnych autorów od 1 do 2,4%, przy czym w grupach ryzyka (dzieci z domów dziecka, czy też często hospitalizowane z różnych przyczyn) dochodzi nawet do 7–11% (17). W przebiegu klinicznym istotną rolę odgrywa wiek dziecka w chwili zakażenia. Ze względu na poważne następstwa przewlekłych zapaleń wątroby, zwłaszcza nabytych w okresie niemowlęcym, niezwykle istotne znaczenie mają działania profilaktyczne. Spośród nich, za pierwszoplanowe w zapobieganiu zakażeniom HBV i HCV należy uznać przestrzeganie zasad higieny i aseptyki zwłaszcza przez personel medyczny. Wiąże się to z drogami wnikania wirusa, a mianowicie: parenteralną (poprzez krew i preparaty krwiopochodne, ukłucia zakażoną igłą) oraz poprzez błony śluzowe lub uszkodzoną skórę (pryśnięcie zakażonej krwi na błony śluzowe, używanie zakażonych narzędzi chirurgicznych i innego sprzętu wielorazowego użytku). Dla celów profilaktyki występujących w Polsce zakażeń jatrogennych należy wnikliwie analizować wszystkie podejmowane przez szpitale czynności i eksponować te, które są potencjalnie niebezpieczne (16). Postępowanie takie ma szczególnie ważne znaczenie w oddziałach pediatrycznych albowiem, mimo wprowadzenia w naszym kraju powszechnego szczepienia przeciw WZW B, czas oczekiwania na efekty tych szczepień może sięgać nawet kilkunastu lat.

Do grupy szczególnie zwiększonego ryzyka zakażenia WZW B i C należą dzieci przedwcześnie urodzone z bardzo niską masą urodzeniową. Ze względu na wcześniactwo i jego powikłania wymagają one długotrwałej hospitalizacji (4). Dzięki postępom w intensywnej opiece medycznej znacznie zmniejszyła się umieralność w tej grupie dzieci, jednak stosowane leczenie nie pozostaje bez ujemnych następstw na dalszy ich rozwój i stan zdrowia. Do czasu wprowadzenia szczepień, zakażenia HBV były u nich jednym z groźniejszych i częstszych powikłań odległych (4), czasem rozpoznawanych przypadkowo, gdyż u większości dzieci przebieg choroby jest bezobjawowy, natomiast objawy kliniczne nieswoiste.

MATERIAŁ I METODY

Dokonano oceny dokumentacji szpitalnej i poradnianej 32 dzieci przedwcześnie urodzonych, hospitalizowanych od pierwszych godzin życia w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT), a następnie w Oddziale Obserwacyjno-Izolacyjnym Kliniki Propedeutyki Pediatrii Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Łodzi. W grupie tej było 14 dziewczynek i 18 chłopców w wieku od 1 dnia do 4 miesięcy. Wiek ciążowy tych dzieci wahał się między 26 a 35 tygodniem trwania ciąży (u 90,6% badanych był on krótszy aniżeli 33 tygodnie), natomiast urodzeniowa masa ciała od 800 do 2400 g. Wśród badanych, aż 75% stanowiły wcześniaki ze skrajnie i bardzo niską masą urodzeniową (poniżej 1500 g) – tab. I.

Tabela I. Wiek płodowy i masa urodzeniowa badanych wcześniaków – odsetek i liczba dzieci w poszczególnych zakresach.

Płeć i liczba dzieci		Wiek płodowy		Masa urodzeniowa	
		zakres w tyg. ciąży	% (n)	zakres w gramach	% (n)
Dziewczynki	14	26–28	21,9(7)	<1001	12,5(4)
				1001–1500	62,5(20)
Chłopcy	18	29–32	68,7(22)	1501–2000	18,5(6)
		33–36	9,4(3)	2001–2500	6,2(2)

Rozpoznanie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C ustalono w Poradni Kontroli Rozwoju przy Klinice Propedeutyki Pediatrii Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Łodzi. Dzieci te, obecnie w wieku od 2 do 5 lat, znajdują się nadal pod opieką tej poradni. Stanowią one 30% wszystkich wcześniaków leczonych w tej poradni. U części z nich (n=18 tj. 56,2%) rozpoznanie ustalono na podstawie badań dodatkowych, które były zlecane wobec pojawienia się objawów klinicznych, zwykle 3–4 miesiące po wypisaniu z oddziału. Średni wiek w chwili ustalenia rozpoznania wynosił 12 miesięcy. Natomiast u pozostałych dzieci (n=14; 43,8%) zakażenie stwierdzono przypadkowo podczas badań przesiewowych wcześniaków hospitali-

Tabela II. Odsetek dzieci zakażonych HBV i HCV (n=32) w odniesieniu do wieku w chwili ustalenia rozpoznania, czasokresu od zakończenia hospitalizacji do ustalenia rozpoznania i czasu trwania zakażenia

Wiek dziecka w chwili ustalenia rozpoznania			
Miesiąc	5-12	13-24	> 24
% dzieci	43,8	43,8	12,4
Czasokres od zakończenia hospitalizacji do ustalenia rozpoznania			
Miesiąc	3-6	7-12	> 12
% dzieci	21,9	31,2	46,9
Przypuszczalny czas trwania zakażenia (od ustalenia rozpoznania do czasu aktualnego badania)			
Miesiąc	3-6	7-12	> 12
% dzieci	0	0	100%

zowanych w Instytucie Pediatrii. W tej grupie rozpoznanie miało miejsce między 2 a 3 rokiem życia. W tabeli II zamieszczono odsetki dzieci zakażonych HBV i HCV w odniesieniu do wieku w chwili ustalenia rozpoznania, okresu od zakończenia hospitalizacji do rozpoznania i czasu trwania zakażenia. Spośród wszystkich badanych – 11 dzieci było zakażonych HBV, 10 – HCV, natomiast łączne zakażenie HBV i HCV rozpoznano u 11 dzieci.

Przeprowadzono analizę czynników sprzyjających zakażeniom w całym okresie hospitalizacji wcześniaków, od momentu urodzenia do wypisania z Kliniki, ze szczególnym uwzględnieniem pobytu w OIT. Ocenie poddano przede wszystkim okres noworodkowy i wczesnoniemowlęcy, a u niektórych dzieci także okres poniemowlęcy. Analizując dokumentację szpitalną dziecka zwracano uwagę na liczbę dni prowadzenia sztucznej wentylacji, zabiegi transfuzji wymiennej, liczbę przetoczeń preparatów krwiopochodnych, a także liczbę podawanych antybiotyków.

WYNIKI

Wyniki badań przedstawiono w tabelach III i IV. Z tab. III wynika, iż 43% dzieci przebywało ponad 1 miesiąc w OIT, a łączna długość hospitalizacji w OIT i oddziale pediatrycznym wynosiła najczęściej od 30 do 90 dni (69,3%), natomiast 26,9% przebywało w szpitalu dłużej aniżeli 3 miesiące. Sztuczną wentylację stosowano u wszystkich dzieci, w tym krótkotrwałą (do 10 dni) u 58,6%, natomiast powyżej 10 dni – u 41,4%. Każde dziecko otrzymywało preparaty krwiopochodne: masę erytrocytarną – 100% dzieci; w tym 75% więcej niż jeden raz. Transfuzji wymiennej wymagało 6 pacjentów (21,4%), w tym dwoje kilkakrotnie. U 50% dzieci stosowano osocze antyhefophilowe, preparaty immunoglobulin – u 76,9% dzieci. Ze względu na współistniejące infekcje wszystkie wcześniaki miały prowadzoną intensywną antybiotykoterapię, najczęściej drogą parenteralną; 69% dzieci otrzymywało więcej niż 6 antybiotyków. Wszystkie dzieci wymagały pozajelitowej podaży płynów i składników odżywczych np. albumin.

Tabela III. Czynniki sprzyjające zakażeniom HBV i HCV u dzieci przedwcześnie urodzonych hospitalizowanych bezpośrednio po urodzeniu.
(n = 28)

Czas hospitalizacji			Wentylacja sztuczna		Transfuzja wymieniana	Preparaty krwiopochodne				Antybiotyki	
Liczba dni	łącznie (% dzieci)	w tym OIT (% dzieci)	liczba dni	% dzieci		liczba przetoczeń	ME* % dzieci	FFP** (% dzieci)	Imglob*** (% dzieci)	liczba	% dzieci
0–30	3,8	57,1	0–5	34,5	TAK 21,4%	0	–	50	23,1	1–3	3,7
31–60	19,3	32,1	6–10	24,1		1 ×	25	7,1	23,1	4–6	26,9
61–90	50	7,2	11–15	17,3	NIE 78,6%	2 ×	39,2	17,9	26,9	> 6	69,4
> 90	26,9	3,6	> 15	24,1		3 × i więcej	35,8	25	26,9		

* ME – masa erycycytarna,

** FFP – osocze świeżo mrożone,

*** Imglob – immunoglobuliny

Tabela IV. Częstość występowania (% dzieci) niektórych rozpoznań klinicznych ustalonych w czasie pierwszej hospitalizacji wcześniaków zakażonych HBV i HCV (n=29)

Zamartwica	Wczesne powikłania wcześniactwa					
	RDS*	Pneumotorax**	Hiperbilirubinemia	IVH***	PHH#	PVL##
58,6	69	24,1	65,5	24,1	17,2	3,4
Zakażenia						
Posocznice	Zapalenia płuc	NEC###	Grzybice uogólnione	Inne	Wady wrodzone	Inne powikłania
41,4	100	10,3	6,9	0	44,8	6,9

* RDS – zespół zaburzeń oddychania

** Pneumotorax – odma opłucnowa

*** IVH – krwawienie śródczaszkowe

PHH – wodogłowie pokrwotoczne

PVL – rozmiękanie okołokomorowe

NEC – martwicze zapalenie jelit

W tabeli IV zestawiono częstość występujących stanów chorobowych i nieprawidłowości w stanie zdrowia badanych wcześniaków w okresie hospitalizacji trwającej od momentu urodzenia. Zabiegów resuscytacyjnych z powodu zamartwicy wymagało 58,6% dzieci, a 24,1% – zabiegów odbarczających odmy opłucnowe (*pneumotorax*). Zakażenia o poważnym przebiegu były przyczyną antybiotykoterapii uwzględniającej kilka leków jednocześnie, o czym wspomniano wyżej. Jak wynika z wywiadów dotyczących okresu po pierwszej hospitalizacji 8 dzieci (25%) miało wykonywane zabiegi operacyjne: 6 z powodu wad wrodzonych i 2 – zabiegi wszczepienia zastawki komorowo-otrzewnowej w związku z wodogłowiem.

OMÓWIENIE

Przewlekłe zapalenie wątroby wywołane wirusami zapalenia wątroby typu B i C u dzieci przebiega zwykle bezobjawowo. Jednakże doprowadzić może do zaburzeń morfologicznych wątroby z rozwojem marskości, która ujawni się niekiedy dopiero w wieku dojrzewania (17), a także do rozwoju raka pierwotnego wątroby (14). Wprowadzenie szczepień ochronnych w Polsce w 1994 r. zmniejszy liczbę zakażeń HBV, ale nadal istnieje niebezpieczeństwo zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. Dlatego też, niezależnie od szczepień, istotnym działaniem jest zapobieganie nowym zakażeniom, a przez to ograniczenie zasięgu choroby.

Spośród rozważanych w niniejszej pracy czynników sprzyjających zakażeniom HBV i HCV u wcześniaków bardzo ważne znaczenie mają przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych. U wszystkich badanych przez nas dzieci stosowano krwiolecznictwo, w tym u 78% wielokrotnie. Makris i wsp. ocenili prospektywnie biorców 143 transfuzji krwi lub preparatów krwiopochodnych. Potransfuzyjne zapalenie wątroby stwierdzili u 18 pacjentów (12,59%), w tym u 10 (6,99%) – zakażenie HCV.

Autorzy ci określili ryzyko potransfuzyjnych zapaleń wątroby jako 22,8 przypadków na 1000 przetoczonych jednostek (13). *Bocsan* i wsp. u 105 wielokrotnych biorców krwi stwierdzili zakażenie HCV u 16% dzieci i 74% dorosłych, natomiast zakażenie HBV odpowiednio u 32% i 89% (2). W pracach dotyczących tego zagadnienia podkreślana jest konieczność profilaktycznych badań u krwiodawców, a *Dodd* i wsp. uznali, że w stanie Maryland badania takie pozwoliły na wyeliminowanie zakażeń HBV (6). Wg *Ismay* i wsp. w Australii znacznie zmniejszyła się częstość zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu C dzięki wprowadzeniu do powszechnego użytku testów I-szej generacji wykrywających zainfekowanych dawców krwi (10). We Francji Narodowy Instytut Transfuzji Krwi zaobserwował w ciągu lat 1988–1994 stałe zmniejszanie się odsetka dawców seropozytywnych (9). Mimo obecnie powszechnego już w Polsce badania krwiodawców, nie można liczyć na 100% eliminację bezobjawowych zakażeń HCV. Wiąże się to ze stosowaniem testów II (a nie III) generacji (15) oraz istnieniem odmiennych wariantów wirusa zapalenia wątroby typu C, które mogą nie być wykryte za pomocą stosowanych dotychczas testów (18). A zatem konieczne jest stałe rozważanie, a tym samym ograniczanie wskazań do krwiolecznictwa oraz propagowanie krwiodawstwa rodzinnego.

Kolejnym czynnikiem ryzyka zakażeń HBV i HCV dzieci przedwcześnie urodzonych jest podawanie leków drogą dożylną. Intensywna dożylna antybiotykoterapia oraz parenteralna alimentacja dotyczyła 100% badanych wcześniaków. *Love* i wsp. oceniając czynniki ryzyka u pacjentów zakażonych HBV w Irlandii, (gdzie ogólna częstość zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby jest niska: 1–5 przypadków na 100 tys. mieszkańców), wykazali, że 63,6% spośród nich to regularni biorcy leków dożylnych (11). *Lucidorne* i wsp. badając we Francji 104 biorców leków dożylnych, stwierdzili u 72% przeciwciała anty HCV. Autorzy ci uważają, że do zakażenia HCV doszło dość szybko, ponieważ 33% badanych osób stosowało leki dożylnie krócej niż 6 miesięcy (12). Także *Bakir* i wsp. wykazali znacząco wyższe ryzyko zakażenia HCV u dzieci, którym stosowano parenteralną chemioterapię; w tej grupie dzieci 11% było seropozytywnych, a w grupie dzieci zdrowych – 1% (1).

Do istotnych czynników ryzyka zakażeń wirusami hepatotropowymi należy zaliczyć także wykonywane u badanych przez nas wcześniaków zabiegi operacyjne. W piśmiennictwie podkreśla się znaczenie przestrzegania przepisów dotyczących sterylizacji sprzętu wielorazowego użytku i niszczenia sprzętu mającego kontakt z krwią (16). Zabiegi lecznicze, takie jak: resuscytacja, sztuczna wentylacja, punkcja opłucnej, wydają się mieć zdecydowanie mniejsze znaczenie; chociaż nie można ich nie brać pod uwagę.

Dla zmniejszania ryzyka zakażeń duże znaczenie ma także profilaktyka WZW B u personelu medycznego. We Francji *Goudeau* i wsp. podkreślają największą częstość zakażeń HBV u pielęgniarek pracujących w oddziałach stacji dializ (7). Personel medyczny jako źródło zakażenia HBV i HCV stanowi ogromne zagrożenie dla dzieci, szczególnie w oddziałach niemowlęcych. Wiąże się to z dużą liczbą zabiegów i pobieraniem krwi do badań oraz podażą leków i płynów dożylnych – uszkodzenia rękawiczek przy tych czynnościach nie należą do rzadkości. Zabiegi pielęgnacyjne są z reguły wykonywane bez rękawiczek, co niesie ryzyko przeniesienia zakażenia wobec tak częstych uszkodzeń naskórki i błon śluzowych u chorych niemowląt. Szczepienia przeciwko WZW B powinny więc być wykonywane powszechnie u ludzi podejmują-

cych pracę w służbie zdrowia. Jak wynika z badań *Deutico* i innych, szczepienia u młodych ludzi (w wieku 19–22 lat) dają wyraźnie lepszą odpowiedź immunologiczną aniżeli stosowane w późniejszym okresie życia (5).

Powszechne szczepienia ochronne przeciw WZW B u noworodków doprowadzą w przyszłości do zahamowania rozwoju tej choroby (3). Jednakże, prawidłowy, ochronny poziom przeciwciał uzyskiwany jest dopiero po II-giej dawce szczepienia, a więc w okresie noworodkowym dzieci nie są zabezpieczone przed zakażeniem. Z tego też powodu, ze względu na znaczne ryzyko zakażenia HBV, u dzieci przedwczesnie urodzonych należałoby wprowadzić powszechne uodparnianie czynnościowe w pierwszej dobie życia. Ponadto wcześniaki ze względu na niedojrzałość immunologiczną i niejednokrotnie duże zaburzenia w stanie zdrowia, nie zawsze odpowiadają na szczepienie prawidłową produkcją przeciwciał, a więc w okresie wczesniemowlęcym także mogą ulec zakażeniu. Dla dzieci tych duże znaczenie miałyby też opracowanie szczepionek zawierających dodatkowe elementy prowadzące do powstania przeciwciał neutralizujących i efektywnych jednocześnie przeciwko zmutowanym postaciom wirusa (8).

Reasumując, do czynników potencjalnego zakażenia HBV i HCV u dzieci przedwczesnie urodzonych i długoczasowo hospitalizowanych od pierwszych dni życia, należy zaliczyć: przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych, parenteralną (przewlekłą) antybiotykoterapię i żywienie pozajelitowe, a także zabiegi operacyjne, lecznicze i diagnostyczne. Analiza czynników zakażenia HBV i HCV u dzieci przedwczesnie urodzonych powinna być jednym z elementów programu zapobiegania występującym w Polsce jatrogennym zakażeniom wirusami hepatotropowymi.

D. Chlebna-Sokół, I. Ligenza, P. Krajewski

FACTORS AFFECTING HBV AND HCV INFECTIONS IN PREMATURE CHILDREN

SUMMARY

Premature children with the very low birth weight, who need a long hospital treatment after the birth, belong to the group of the highest risk of HBV and HCV infections. The study includes 32 premature children, 14 girls and 18 boys, who were born between 26 and 35 week of pregnancy with the birth weight from 800 to 2400 g. Chronic hepatitis were found in these children; 11 children had HBV infection, 10 children had HCV infection, and both HBV and HCV infections were found in 11 children.

Blood transfusions, parenteral nutrition, parenteral antibiotics, surgical treatment and other medical interventions were considered as the most important factors affecting HBV/HCV infections. All these factors should be taken into consideration in efforts to reduce the frequency of HBV and HCV infections in premature children.

PIŚMIENNICTWO

1. Bakir T.M., Kurbaan K.M., al Fawan J. et al.: *J. Trop. Pediatr.*, 1995, 41(4), 206. – 2. Bocsan I.S., Neamtu A., Radulescu A.: *Bacteriol-Virusol-Parazitol-Epidemiol.*, 1995, 40(2), 109. – 3. Da Villa G., Picciotto L., Elia S. et al.: *Vaccine.*, 1995, 13(13), 1240. – 4. Chlebna-Sokół D., Ligenza I., Haladaj K.,

- Loba-Jakubowska E.*: Klinika Ped., 1995, 3(3), 21. – 5. *Deutico P., Zavoiani A., Volpe A.* et al.: Vaccine, 1991, 9(6), 438. – 6. *Dodd R.Y.*: Hematol-Oncol-Clin. North Am., 1995, 9(1), 137. – 7. *Goudeau A., Dubois F.*: Vaccine, 1995, 13 Suppl 1, S22. – 8. *Gregorio G.V., Mieli-Vergani G.*: Aktualności Pediatryczne, 1995, 4, 161. – 9. Institute Nationale de la Transfusion Sanguine, Paris. HIV seropositivity in blood donations: prevalence, residual risk and epidemiology. The „Retrovirus” Work Group of the French Society of Blood Transfusion. Transfus-Clin-Biol., 1995, 2(5), 357. – 10. *Ismay S.L., Thomas S., Fellows A.* et al.: Med. J. Aust., 1995, 17, 163 (2), 74.
11. *Love A., Stanzeit B.*: Eur. J. Epidemiol., 1995, 11(4), 397. – 12. *Lucidarme D., Foutrein P., Creusy C.* et al.: Gastroenterol-Clin-Biol., 1994, 18(11), 964. – 13. *Makris K., Kouvelis V., Drakopoulos I.*: Transfus-Med., 1995, 5(3), 213. – 14. *Stroffolini T., Chiramonte M., Tiribelli C.* et al.: J. Hepatol., 1992, 16(3), 360. – 15. *Topaczewska-Staubach E., Halota W.*: Hepat. Pol., 1995, 2(3), 139. – 16. *Woynarowski M., Socha J.*: Hepat. Pol., 1995, 2(3), 161. – 17. *Woynarowski M., Socha J., Pawłowska J.* i wsp.: Ped. Pol., 1994, 69, 7. – 18. *Wysocki J., Służewski W., Tondel G.*: Hepat. Pol., 1994, 1(2), 59.

Adres: Klinika Propedeutyki Pediatrii i Oddziału Intensywnej Terapii Instytutu Pediatrii,
Akademia Medyczna, 91--738 Łódź, ul. Sporna 36/50