

Janusz Klamann¹,
Tomasz Smiatacz²

¹Oddział Epidemiologii i Statystyki
Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-
-Epidemiologicznej w Gdańsku

²Klinika Chorób Zakaźnych Gdańskiego
Uniwersytetu Medycznego

Diagnostyka wirusowych zapaleń wątroby w praktyce lekarza pierwszego kontaktu

Viral hepatitis diagnosis in primary care settings

STRESZCZENIE

W pracy omówiono najważniejsze zagadnienia dotyczące epidemiologii, czynników ryzyka zakażenia, obrazu klinicznego, i zasad rozpoznawania wirusowych zapaleń wątroby. Opisano najczęściej występujące w Polsce zakażenia wirusami hepatopowymi. Omówiono także główne powikłania przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby, takie jak marskość wątroby i rak wątrobowo-komórkowy. Szczególny nacisk położono na aspekty praktyczne i współczesne zasady zlecenia i interpretacji wyników badań laboratoryjnych i serologicznych z punktu widzenia lekarza pierwszego kontaktu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 2, 66–72

słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby, HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HBsAg, marskość wątroby, rak wątrobowo komórkowy, HCC, epidemiologia

ABSTRACT

In this article key aspects of epidemiology, risk factors, clinical presentation and diagnostic guidelines of viral hepatitis infections most frequently observed in Poland are being discussed, including long-term setbacks, like liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Practical aspects of proper diagnostic procedures and modern rules on conducting laboratory tests and serological testing results interpretation, from a point of view of primary care physician, are highlighted.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 2, 66–72

key words: Viral hepatitis, HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HBsAg, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, HCC, epidemiology, prophylaxis

Adres do korespondencji:

dr. n. med. Janusz Klamann
Klinika Chorób Zakaźnych GUMed
ul. Smoluchowskiego 18, 80–214 Gdańsk
tel.: 606–507–329; faks: (058) 341–28–87
e-mail: janusz1507@gmail.com

WSTĘP

Diagnostyka schorzeń wątroby jest stosunkowo częsta w praktyce lekarza pierwszego kontaktu, bywa jednak bardzo złożona i może

następować trudności, między innymi z powodu różnorodności dostępnych badań, opisujących wiele funkcji i procesów metabolicznych zachodzących w tym narządzie.

Wyróżnia się pięć głównych mechanizmów uszkodzenia komórek wątroby:

- zapalny, będący następstwem wirusowego zapalenia wątroby (WZW) lub o charakterze autoimmunologicznym;
- toksyczny (np. alkohol, leki, aflatoksyny, amantadyna);
- metaboliczny (np. hemochromatoza, choroba Wilsona, cukrzyca);
- krążeniowy;
- cholestatyczny.

Nierzadko obserwuje się współistnienie powyższych mechanizmów, co znacząco utrudnia diagnostykę chorób wątroby [1].

EPIDEMIOLOGIA WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY

Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) można podzielić na dwie grupy ze względu na drogę zakażenia:

- Wirusy zapalenia wątroby typu A (HAV, *Hepatitis A Virus*) i E (HEV, *Hepatitis E Virus*) są przenoszone drogą pokarmową.
- Wirusy zapalenia wątroby typu B (HBV), C (HCV), D (HDV) i G (HGV) przenoszą się poprzez kontakt z krwią i zakażonymi tkankami, w tym jako zakażenia matczyno-płodowe oraz drogą kontaktów seksualnych.

Wirusy typu HAV i HEV występują powszechnie w krajach o ciepłym klimacie i niskim poziomie higieny komunalnej; w Europie infekcje HAV odnotowywane są głównie w basenie Morza Śródziemnego.

Szacuje się, że ponad 200 milionów ludzi jest nosicielami HBV, głównie na kontynencie azjatyckim i afrykańskim. W Polsce rocznie odnotowuje się około 1500 przypadków zakażenia HBV [2, 3]. Wprowadzenie pod koniec XX wieku bezpiecznych, skutecznych i tanich szczepionek przyniosło znaczny spadek liczby zakażeń HBV w krajach rozwiniętych, także w Polsce. Mimo to nie wszędzie szczepienia są dostępne, dlatego WZW B należy nadal do znaczących światowych problemów zdrowotnych. Szczepienia miały bezpośredni wpływ

na zmniejszenie zapadalności na raka wątrobowo-komórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*) [4]. Bardzo dokładnie tę zależność opisano w przypadku szczepień dzieci prowadzonych na Tajwanie [5, 6]. Opisano kilka genotypów HBV (od A do H), wykrywane są także mutacje związane z opornością na stosowane leczenie [2].

W Afryce, w Azji — przede wszystkim w Japonii — mamy do czynienia z dużą liczbą zachorowań na WZW typu C. Szacuje się, że zakażeniu HCV uległo 3% populacji światowej. W Polsce każdego roku odnotowuje się około 2000 nowych zachorowań na WZW C [7–9]. Około 80% infekcji HCV to zakażenia jatrogenne [10, 11]. Zwykle bezobjawowy przebieg kliniczny w praktyce uniemożliwia wczesne rozpoznanie, stwarza trudności w rejestracji nowych przypadków, zaniża dane epidemiologiczne i stanowi istotny problem dla zdrowia publicznego. Przy wykrywalności sięgającej zaledwie 10% szacuje się, że w Polsce żyje około 730 000 osób zakażonych HCV, dlatego mówi się o tak zwanej cichej epidemii HCV [12].

Obok HBV również HCV jest głównym czynnikiem etiologicznym HCC [13–15], a rozkład geograficzny HCC pokrywa się w dużej mierze z występowaniem HBV i HCV. W Polsce liczba zachorowań na HCC szacowana jest na około 1300 przypadków rocznie, głównie po 40. roku życia [16].

OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA ZAKAŻEŃ WIRUSAMI HEPATOTROPOWYMI

Zwyczajowo zakażenia wirusami hepatotropowymi dzieli się na ostre i przewlekłe. Według definicji historycznej przewlekłe WZW trwa ponad 6 miesięcy, jednak obecnie w rozpoznaniu stosuje się raczej kryteria histopatologiczne.

Ostre WZW mają początkowo niecharakterystyczny przebieg kliniczny, chorzy zgłaszają: ogólne osłabienie, stany podgorączkowe, bóle mięśni i stawów, brak apetytu, nudności, a nawet wymioty, uczucie rozpierania

w prawym podżebrzu, powiększenie wątroby, ściemnienie moczu. Świąd skóry sugeruje postać cholestatyczną ostrego WZW. Ostre WZW bywa mylone z grypą, zatruciem pokarmowym, chorobą wrzodową, zapaleniem trzustki itd. Dopiero wystąpienie zażółcenia powłok skórnych i białkówki umożliwia postawienie trafnego rozpoznania. W badaniu przedmiotowym wątroba jest duża, miękka, gładka i tkliwa, o zaokrąglonym brzegu. Aktywność enzymów, które są wykładnikami miąższowego uszkodzenia wątroby, nierzadko osiąga wartość kilku tysięcy jednostek. Na podstawie objawów nie można wskazać, który z wirusów jest czynnikiem etiologicznym u danego pacjenta, pomocny bywa wywiad epidemiologiczny.

Do bardzo niepokojących objawów należą: skaza krwotoczna (np. pod postacią pojawienia się krwawienia z dziąseł podczas mycia zębów) oraz encefalopatia/śpiączka wątrobowa. Sugerują one przejście ostrego WZW w rzadką postać piorunującą (*hepatitis fulminans*), która wiąże się z ostrą niewydolnością wątroby i złym rokowaniem, mimo intensywnego leczenia, włącznie z przeszczepieniem wątroby — w około 80% kończy się śmiercią.

Przewlekłe WZW może przez wiele lat przebiegać bezobjawowo, a jeżeli występują jakiegokolwiek dolegliwości, to są one niecharakterystyczne i słabo wyrażone: uczucie rozpierania w prawym podżebrzu, gorszy apetyt, osłabienie. Długotrwały proces zapalny, z martwicą, włóknieniem oraz nieprawidłową regeneracją, tworzeniem pręseł łącznotkankowych i guzków regeneracyjnych, prowadzi do rozwoju marskości wątroby. Metodą referencyjną rozpoznania przewlekłego WZW jest biopsja wątroby, jednak w ostatnich latach ustępuje ona miejsca badaniom nieinwazyjnym, opartym na USG (elastografia/fibroscan) lub wynikach badań krwi obwodowej (fibrotest). Niestety, często dopiero wystąpienie odległych następstw przewlekłego WZW i objawów dekompensacji funkcji wątroby pozwala na rozpoznanie zakażenia [17].

Poważnym następstwem zakażenia wirusami hepatotropowymi jest rozwój HCC. Pod względem częstości występowania jest to obecnie piąty, a jako przyczyna zgonów czwarty nowotwór na świecie [18, 19]. Rak wątrobowo-komórkowy może się rozwinąć u osoby zdrowej, jednak ryzyko jego wystąpienia rośnie ponad 100-krotnie w marskiej wątrobie. W marskości spowodowanej schorzeniami metabolicznymi ryzyko rozwoju HCC wynosi 0,5–8% rocznie, a w zakażeniach HBV i HCV 5-letnie ryzyko to szacuje się na 15–20%. Dodatkowym markerem rozwoju HCC jest alfafetoproteina (AFP) [20].

Najprostszymi biochemicznymi wykładnikami uszkodzenia hepatocytów (ostrego i przewlekłego) są wzrost aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny, a w cholestazie — wzrost fosfatazy alkalicznej i GGTP. Poza tym w chorobach wątroby stwierdza się wzrost INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany, *International Normalized Ratio*) i stężenia żelaza, spadek stężenia albumin, cholesterolu i miedzi, czasem także niedokrwistość, małopłytkowość, hipergamaglobulinemię i wahania glikemii [21].

Badania obrazujące (USG, TK, MRI) wykazują istotne zmiany w zaawansowanych okresach przebudowy marskiej, mają także zastosowanie w diagnostyce zmian ogniskowych. Natomiast gastroskopia pozwala wykryć żyłki przełyku i gastropatię wrotną.

EPIDEMIOLOGIA I DIAGNOSTYKA SEROLOGICZNA/MOLEKULARNA ZAKAŻEŃ WIRUSAMI HEPATOTROPOWYMI

■ Wirus zapalenia wątroby typu A (HAV)

Czynnikiem etiologicznym HAV jest wirus RNA z rodziny *Picornaviridae*. Jedyńm rezerwuarem HAV jest człowiek. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą pokarmową, poprzez spożycie żywności i wody zanieczyszczonej kałem chorego. Obecnie w Polsce każdego roku odnotowuje się jedynie około 100 przypadków zakażeń HAV [22].

Wirus zapalenia wątroby typu A jest wydalany z kałem w okresie 1–2 tygodni przed wystąpieniem objawów klinicznych i do 1 tygodnia po ich ustąpieniu. Wiremie, trwającą do około 30 dni, można wykryć krótko przed wystąpieniem objawów. W większości przypadków przebieg choroby jest łagodny, u dzieci praktycznie bezobjawowy, a *hepatitis fulminans* jest tu skrajnie rzadkim powikłaniem. Wirusowe zapalenie wątroby typu A nie przechodzi w postać przewlekłą. Śmiertelność wynosi 0,14–0,2% [23].

Podejrzewając HAV, należy zapytać chorego o pobyt na obszarach endemicznego występowania HAV oraz o podobne zachorowania w otoczeniu. Należy zlecić badanie przeciwciał anti-HAV IgM w surowicy, których obecność jest podstawą rozpoznania ostrego HAV. Przeciwciała te pojawiają się równolegle z objawami chorobowymi i zanikają po około 6–12 miesiącach od początku choroby.

Przeciwciała anti-HAV IgG w surowicy praktycznie nie są przydatne w ocenie klinicznej chorego, wykorzystywane są jedynie w badaniach epidemiologicznych i do oceny stanu uodpornienia. Badań HAV-Ag i HAV-RNA praktycznie nie wykonuje się.

Odporność pochorobowa utrzymuje się do końca życia. W Polsce szczepienia przeciw HAV są szczepieniami zalecanymi, głównie u osób wyjeżdżających w regiony endemicznego występowania HAV [23].

■ **Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV)**

Człowiek jest jedynym rezerwuarem zakażeń HBV, należącego do rodziny *Hepadnaviridae*. Do zakażenia dochodzi przez kontakt z krwią, okołoporodowo i drogą płciową.

Do czynników ryzyka zakażenia HBV należą:

- narażenie zawodowe personelu medycznego;
- u pacjentów — procedury diagnostyczne lub lecznicze przebiegające z przerwaniem ciągłości tkanek;
- zabiegi kosmetyczne, tatuaże;

— intymne kontakty z osobą zakażoną HBV.

Do czasu wprowadzenia szczepień pracownicy służby zdrowia byli szczególnie narażeni na zakażenie HBV — była to najczęstsza choroba zawodowa. Natomiast obecnie kluczową rolę odgrywa wczesna diagnostyka bezobjawowych zakażeń HBV, umożliwiającą jak najszybsze rozpoczęcie leczenia.

Klinicznie jawne ostre HBV występuje w około 25% zakażeń. Kończy się ono najczęściej pełnym powrotem do zdrowia. W 10% przypadków zakażenie HBV przechodzi w proces przewlekły (u dzieci do 90%). Wirus zapalenia wątroby typu B nie uszkadza bezpośrednio hepatocytów. Martwica dokonuje się z udziałem układu immunologicznego — cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK, rozpoznających antygen HBcAg na powierzchni hepatocytów. Ponadto HBV wbudowuje się w genom gospodarza [24].

Podstawowa diagnostyka laboratoryjna HBV polega na oznaczaniu serologicznych markerów HBV. Kluczowe znaczenie ma właściwa interpretacja wyników (tab. 1).

Antygen powierzchniowy (**HBsAg**) jest rutynowo wykorzystywany w diagnostyce HBV i badaniach przesiewowych, na przykład u kobiet w ciąży. Wykrywany jest, jako pierwszy marker, już w 4–12 tygodniu zakażenia, jego obecność o 1–3 tygodnie poprzedza zaburzenia biochemiczne. Utrzymuje się przez cały okres trwania fazy ostrej WZW, może być obecny również w fazie przewlekłej. Obecne bardzo czułe testy wykrywają HBsAg w ilości poniżej 1,0 ng/ml i są skuteczne w badaniach przesiewowych dawców krwi. Ilościowy pomiar HBsAg pozwala na ocenę skuteczności leczenia przeciwwirusowego.

W ostrym WZW B przeciwciała przeciwko HBsAg (**anti-HBs**) pojawiają się w surowicy 4–6 miesięcy po zakażeniu, gdy zahamowana zostaje replikacja HBV i zanika HBsAg. Utrzymują się one w surowicy przez wiele lat. Między zanikiem HBsAg a pojawieniem się anti-HBs może dochodzić do tak zwanego okna serologicznego, trwającego od kilku dni

do kilku tygodni, bez wykrywalnych znaczników układu „s”. Anty-HBs jako jedyne powstają w odpowiedzi na szczepienia, dlatego są używane do oceny ich skuteczności.

Antygen „e” HBV (**HBeAg**) jest podjednostką antygeny rdzeniowego. Pojawia się w ciągu tygodnia po HBsAg i w ostrym WZW utrzymuje się przez 3–9 tygodni. Jego obecność wskazuje na wysoką replikację HBV, a tym samym wysoką zakaźność chorego. Antygen HBeAg zanika przed HBsAg. Obecność HBeAg u matek zakażonych HBV świadczy o wysokim ryzyku zakażenia noworodka. Mutacje *pre-core* HBV wiążą się z brakiem HBeAg w surowicy, jednak mimo to wirus intensywnie replikuje przy niższych wartościach HBV DNA.

Przeciwciała przeciwko HBeAg (**anty-HBe**) pojawiają się bezpośrednio po zaniku HBeAg i pozostają wykrywalne przez kilka lat po serokonwersji. Świadczą one o dobrym rokowaniu w ostrym WZW i wskazują na malejącą zakaźność chorego.

Antygen „c” (**HBcAg**) nie jest wykrywalny w surowicy. Natomiast przeciwciała przeciwko HBcAg w klasie IgM (**anty-HBc IgM**) są pierwszymi przeciwciałami, które można wykryć w surowicy po zakażeniu HBV, 2 tygodnie po HBsAg. Występują w wysokim mianie na początku ostrego WZW, są obecne średnio przez 6 miesięcy. Stanowią podstawę rozpoznania ostrego WZW B, jednakże mogą być wykrywalne także w okresie zaostrzenia przewlekłego WZW, towarzysząc serokonwersji w układzie HBe.

Przeciwciała przeciwko HBcAg w klasie IgG (**anty-HBc IgG**) pojawiają się kilka tygodni po anty-HBc IgM. Utrzymują się przez wiele lat, świadcząc o kontakcie z pełnym genomem HBV. Według obecnych poglądów na patogenезę zakażenia HBV — jeżeli doszło do wbudowania się HBV w genom gospodarza, to najczęściej nie ma już możliwości eradykacji zakażenia, a celem leczenia może być jedynie zablokowanie replikacji HBV, wyciszenie procesu zapalnego i zahamowanie progresji

do marskości wątroby. W takich przypadkach przeciwciała anty-HBe IgG są wykrywalne do końca życia pacjenta i mogą być jedynym markerem utajonego zakażenia HBV. Dlatego zawsze należy oznaczyć je przed planowanym leczeniem związanym z immunosupresją (chemioterapia, przeszczepienia narządowe, terapia biologiczna) [25].

Interpretację markerów serologicznych HBV przedstawiono w tabeli 1.

Markerami ściśle związanymi z replikacją HBV są polimeraza DNA (pDNA) oraz HBV-DNA. Okres wysokiej zakaźności koreluje z obecnością we krwi HBV-DNA oraz dużą aktywnością pDNA. Markery te pojawiają się w surowicy 2–4 tygodnie przed wzrostem ALAT, tuż przed objawami chorobowymi, zanikają razem z HBeAg.

Badaniami molekularnymi wykrywa się także mutacje warunkujące oporność na leki.

■ Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)

Wirus HCV należy do rodziny *Flaviviridae*, jego genom stanowi pojedyncza nić RNA. Wyróżnia się 6 głównych genotypów, które różnią się między innymi wrażliwością na leki. Ponad 80% przypadków zakażeń HCV przechodzi w postać przewlekłą. Wirus HCV posiada zdolność replikacji również poza wątrobą — w limfocytach B lub tkance mózgowej, nie wbudowuje się w genom człowieka. Istnieje teoria o kolejnych reinfekcjach wątroby szczepami pochodzącymi z innych kompartmentów. Dodatkowo HCV cechuje się zdolnością do generowania licznych mutacji, co między innymi stanowi przyczynę częstych niepowodzeń terapeutycznych i braku szczepionki [26].

Zakażenie HCV szerzy się poprzez kontakt z krwią, ale także drogą płciową. Wysokie ryzyko zakażenia HCV warunkują:

— przetoczenia krwi lub preparatów krwiopochodnych przed 1993 rokiem (później wprowadzono rutynowe badania dawców krwi w kierunku HCV, od 2002 r. również na obecność HCV RNA);

Tabela 1

Interpretacja markerów serologicznych HBV

MARKERY SEROLOGICZNE	INTERPRETACJA
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

- częste hospitalizacje;
- zabiegi chirurgiczne;
- praca w służbie zdrowia, straży pożarnej, policji;
- narkotyki dożyłne i donosowe;
- tatuaże.

Do zakażenia HCV w kontakcie ze służbą zdrowia może dojść z powodu:

- wykonania inwazyjnych zabiegów niesterylnym sprzętem lub brudnymi dłońmi/rękawiczkami;
- wielokrotnego stosowania sprzętu jednorazowego;
- nieskutecznej sterylizacji lub dezynfekcji;
- używania wyrobów medycznych niezgodnie z ich przeznaczeniem.

W niektórych polskich szpitalach nadal funkcjonuje otwarty system pobierania krwi, choć w świetle aktualnych wytycznych powinien być on zastąpiony systemem zamkniętym, zapewniającym personelowi większe bezpieczeństwo. Nie są dostępne zamknięte systemy pobierania innych płynów ustrojowych.

W diagnostyce WZW C podstawę stanowią badania przeciwciał **anty-HCV**, wykrywalne 4–10 tygodni po zakażeniu. U osób z niedoborem odporności i dializowanych wynik badania może być jednak fałszywie ujemny. Oznaczanie przeciwciał anti-HCV IgM w ostrym zakażeniu HCV okazało się praktycznie nieprzydatne.

Dla potwierdzenia zakażenia HCV konieczne jest oznaczenie HCV RNA — jest

on wykrywalny już po upływie 1–3 tygodni od momentu zakażenia, bywa stwierdzany we krwi jedynie okresowo, dlatego zaleca się powtórzenie badania w razie uzyskania wyniku ujemnego. Powtarzalnie ujemny HCV RNA u osoby z obecnymi przeciwciałami anti-HCV oznacza eradykację zakażenia, spontaniczną lub po leczeniu [26].

■ Wirus zapalenia wątroby typu D (HDV)

Wykryty w 1977 roku HDV potrzebuje do replikacji współistnienia zakażenia HBV.

Jednoczesne zakażenie HBV i HDV (koinfekcja) ma charakter ostrego WZW o ciężkim przebiegu klinicznym, jednak często kończy się eliminacją obu wirusów. Nadkażenie HDV u osoby uprzednio przewlekłe zakażonej HBV (superinfekcja) prowadzi do zaostrzenia procesu zapalnego i szybkiej progresji do marskości.

W diagnostyce ostrego zakażenia HDV należy zlecić badanie przeciwciał anti-HDV IgM. Utrzymują się one w surowicy przez 6–12 miesięcy, a w przypadku koinfekcji współistnieją z anti-HBc IgM. W przewlekłych zakażeniach HDV oznacza się anti-HDV IgG i HDV RNA.

Szczepienie przeciwko HBV chroni także przed zakażeniem HDV [24].

■ Wirus zapalenia wątroby typu E (HEV)

Zakażenia HEV są typowe dla Azji Południowo-Wschodniej, jednak w ostatnich la-

tach coraz częściej odnotowuje się zakażenia HEV w Europie (m.in. we Francji). Wbrew dotychczasowym poglądom, wśród osób z upośledzoną odpornością infekcja HEV może mieć przebieg przewlekający się [27].

PODSUMOWANIE

Prawidłowe rozpoznanie zakażeń wirusami hepatotropowymi nierzadko następuje trudności z powodu skąpoobjawowego i niecharakterystycznego obrazu klinicznego oraz złożonego charakteru diagnostyki uszkodzeń wątroby. Jednak wczesne rozpoznanie przewlekłego WZW umożliwia wdrożenie skutecznego leczenia i zapobiega rozwojowi marskości i HCC. Względna łatwość rozprzestrzenia-

nia się wirusów hepatotropowych sprawia, iż nadal stanowią one w Polsce istotny problem epidemiologiczny. Działaniami ograniczającymi to zagrożenie są w szczególności:

1. Szkolenie pracowników medycznych w zakresie diagnostyki i wczesnego wykrywania uszkodzeń wątroby, a w szczególności zakażeń wirusami hepatotropowymi.
2. Skuteczne stosowanie profilaktyki nieswoistej, w szczególności prawidłowej dezynfekcji, sterylizacji i higieny rąk.
3. Nadzór nad warunkami pracy personelu medycznego, kontrola przestrzegania procedur medycznych i utylizacji sprzętu jednorazowego.
4. Promocja dostępnych szczepień ochronnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Polański J.A. (red). *Hepatology: kompendium*. Medical Tribune Group, Warszawa 2004.
2. Bielawski K.P., Stalke P. Molecular epidemiology of chronic hepatitis B virus infection in northern Poland. *J. Clin. Virol.* 2005; 34 (supl. 1): S63–S69.
3. Stępień M., Czarkowski M.P. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2011 roku. *Przegl. Epidemiol.* 2013; 67: 349–352.
4. Di Bisceglie A.M. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2002; 13: 169–171.
5. Chang M.H., Chen C.J., Lai M.S. i wsp. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1855–1859.
6. Kew M.C. Prevention of hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005; 7: 16–25.
7. Rosińska M., Parda N., Stępień M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2011 roku. *Przegl. Epidemiol.* 2013; 67: 353–356.
8. Styczyński J., Kruszewska N., Wysocki M. Przegląd systematyczny i meta-analiza epidemiologii, profilaktyki i terapii zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C w polskich ośrodkach onkologii dziecięcej. *Med. Wieku Rozwoj.* 2008; 12: 1056–1061.
9. Magdziak W. Wirusowe zapalenie wątroby typu C. Najbardziej istotne aspekty epidemiologiczne. *Przegl. Epidemiol.* 2006; 60: 751–757.
10. Cieśla A., Mach T. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby — aktualne wyzwania epidemiologiczne, kliniczne i terapeutyczne. *Przegl. Gastroenterol.* 2007; 2: 69–73.
11. Nitkiewicz J. Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegl. Epidemiol.* 2004; 58: 413–421.
12. Juszczak J. Hepatitis C: to co najważniejsze. *Przew. Lek.* 2004; 10: 74–79.
13. Thomas M.B., Zhu A.X. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2892–2899.
14. Lai E.C., Lau W.Y. The continuing challenge of hepatic cancer in Asia. *Surgeon* 2005; 3: 210–215.
15. Leong T.Y.-M., Leong A.S.-Y. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *HBP* 2005; 7: 5–15.
16. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Centrum Onkologii—Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2013.
17. Dienstag J.L. Chronic viral hepatitis. W: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (red.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Wyd. 7. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2010; 116: 1593.
18. Llovet J. M., Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J. Hepatol.* 2008; 48 (supl. 1): 520–537.
19. Schwartz M., Roayaie S., Konstadoulakis M. Strategies for management of hepatocellular carcinoma. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007; 4: 424–432.
20. Forner A., Reig M., Bruix J. Treatment algorithm and loco-regional therapies for hepatocellular carcinoma. *EASL Postgraduate Course Liver Tumours*. Copenhagen, 2009; 32–35.
21. Wallach J. Interpretacja badań laboratoryjnych. Warszawa, Medi Page 2011; 264–342.
22. Baumann-Popczyk A. Wirusowe zapalenie wątroby typu A w Polsce w 2011 roku. *Przegl. Epidemiol.* 2013; 67: 347–348.
23. Wasley A., Feinstone S.M. Hepatitis A virus. W: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (red.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Wyd. 7. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2010; 173: 2367.
24. Koziel M.J., Thio Ch.L. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. W: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (red.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Wyd. 7. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2010; 146: 2059.
25. Dembińska-Kieć A., Naskalski J. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej: podręcznik dla studentów medycyny. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010; 751–768.
26. Ray S.C., Thomas D.L. Hepatitis C. W: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (red.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Wyd. 7. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2010; 154: 2157.
27. Arends J.E., Ghisetti V., Irving W. i wsp. Hepatitis E: an emerging infection in high income countries. *J. Clin. Virol.* 2014; 59: 81–88.