

**JULIA SENIUTA**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**POTRZEBA STOSOWANIA DAWEK PRZYPOMINAJĄCYCH  
PO PRZEBYTYM W OKRESIE NIEMOWLĘCYM SZCZEPIENIU  
PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B  
ORAZ SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ PRZYPOMINAJĄCYCH  
U PRZEWLEKLE CHORYCH DZIECI I MŁODZIEŻY Z GRUP RYZYKA**

**STRESZCZENIE**

Stosowanie szczepień ochronnych jest standardem zapobiegania wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B). Przez wiele lat uważano, że warunkiem ochrony przed zakażeniem wirusem B zapalenia wątroby (HBV) jest utrzymanie odpowiednio wysokiego ( $\geq 10$  IU/l) stężenia przeciwciał anti-HBs. W praktyce, u prawidłowo zaszczepionych w przeszłości, często obserwuje się poziomy anti-HBs poniżej 10 IU/l, co utrudnia ocenę stanu odporności poszczepiennej. Zgodnie z aktualnym Programem Szczepień Ochronnych (PSO) nie ma konieczności podawania dawek przypominających zdrowym, uprzednio zaszczepionym podstawowo, mimo stężenia anti-HBs  $< 10$  IU/l. Rewakcyzację zaleca się chorym z niedoborem odporności i cukrzycą, gdy anti-HBs jest  $< 10$  IU/l oraz pacjentom z nowotworami w trakcie leczenia immunosupresyjnego oraz po przeszczepieniu narządów, gdy anti-HBs spada poniżej 100 IU/l.

Kontrola odporności poszczepiennej dotyczy zwłaszcza pacjentów z chorobami przewlekłymi, którzy ze względu na chorobę podstawową, leczenie i powikłania oraz częste hospitalizacje są bardziej narażeni na zakażenie HBV. Wobec powyższego wyodrębniono pewne grupy pacjentów, u których zaleca się kontrolę ochrony przed zakażeniem, a w razie jej braku odpowiednie postępowanie mające na celu przeciwdziałanie infekcji HBV. W piśmiennictwie wykazano, że gorsza odpowiedź po podaniu dawki przypominającej szczepionki przeciwko WZW B występuje u chorych leczonych immunosupresyjnie, w tym u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby. Wstępne doniesienia dotyczące stanu odporności u dzieci z niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby (NAFLD) wskazują na wysokie odsetki pacjentów niedostatecznie uodpornionych. Dane odnośnie odpowiedzi poszczepiennej u pacjentów z cukrzycą są niejednoznaczne, w niektórych badaniach wykazano zmniejszoną skuteczność rewakcytacji, w innych nie stwierdzono istotnych różnic w odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy diabetykami a zdrowymi.

**CELE PRACY**

- zbadanie aktualnego stanu odporności poszczepiennej po przeprowadzonym w okresie noworodkowo-niemowlęcym szczepieniu przeciwko WZW B

- zbadanie pamięci immunologicznej na podstawie odpowiedzi na podanie jednej przypominającej dawki szczepionki przeciwko WZW B

## **MATERIAŁ I METODY**

Do badania włączono 389 dzieci (176 dziewczynek i 213 chłopców) zaszczepionych w okresie noworodkowo-niemowlęcym pełnym podstawowym cyklem szczepienia przeciwko WZW B, schematem zgodnym z obowiązującymi w danym okresie w Polsce zaleceniami. Odstęp od podania ostatniej dawki szczepionki przeciwko WZW B wynosił od 3 do 17 lat. Pacjentów przyporządkowano do grup w zależności od jednostki chorobowej, jakie stanowiły: cukrzyca typu I (n=56), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS, n=38), autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH, n=16), przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (PWZW C, n=31), niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby lub niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD/NASH, łącznie 54 osoby) oraz łagodna hiperbilirubinemia w postaci zespołu Gilberta (n=74). Grupę kontrolną stanowiło 120 dzieci (54 dziewczynki i 66 chłopców), które nie spełniały kryteriów włączenia do którejkolwiek z badanych grup i nie były obciążone chorobami przewlekłymi.

U wszystkich badanych oznaczono poziom przeciwciał anti-HBs testem immunochemicznym. Pacjentom, u których stwierdzono poziom przeciwciał anti-HBs <10 IU/l, oznaczono przeciwciała anti-HBc i zaproponowano doszczepienie. Jeśli po podaniu jednej dawki szczepionki stężenie anti-HBs nadal nie przekraczało 10 IU/l, kontynuowano szczepienie do sumarycznego podania trzech dawek. Odpowiedź kontrolowano oznaczaniem poziomu anti-HBs w 4-6 tygodni po podaniu ostatniej trzeciej dawki szczepionki.

### **I. Badanie aktualnego stanu odporności.**

Porównywano wyjściowe stężenia anti-HBs oraz średnie geometryczne stężenia przeciwciał (GMC) w zależności od: 1/ czasu, który upłynął od podania ostatniej dawki szczepionki, 2/ przynależności do grupy.

Analizę przeprowadzono w: 1/ jednorodnych grupach pacjentów, 2/ w jednorodnych podgrupach pacjentów po upływie minimum 10 lat po przeprowadzeniu szczepienia, 3/ w grupie pacjentów z zaburzoną odpornością (MIZS + AIH; n=94) w porównaniu z grupami z niezaburzoną odpornością.

### **II. Badanie pamięci immunologicznej.**

Porównano: 1/ odpowiedź jakościową i ilościową na podanie jednej przypominającej dawki szczepienia w poszczególnych grupach, 2/ zależność odpowiedzi anamnesticznej od wyjściowego stężenia przeciwciał anti-HBs, 3/ zależność odpowiedzi anamnesticznej od czasu, jaki upłynął od zakończenia szczepienia podstawowego.

**Metody statystyczne:** Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu STATISTICA ver. 12.

0. Rozkład zmiennych badano testem Kołmogorowa-Smirnowa i odpowiednio do rozkładu stosowano: testy parametryczne dla zmiennych o rozkładzie normalnym (test T-Studenta, korelacja rang Pearsona) oraz testy nieparametryczne dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny (test U Manna-Whitney'a, korelacja rang Spearmana). Zmienne jakościowe, takie jak przynależność do grupy badanej lub kontrolnej, rozpoznanie, przynależność do grupy ryzyka, stężenie przeciwciał anti-HBs przeanalizowano testem  $\chi^2$ . W celu oceny zależności pomiędzy badanymi zmiennymi przeprowadzono analizę za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana. Wyniki obliczeń z  $p < 0,05$  zostały uznane za statystycznie istotne.

## WYNIKI

I. Stężenia przeciwciał anti-HBs poniżej 10 IU/l stwierdzono u 114 z 389 pacjentów (29,3%). Największy odsetek osób z takim wynikiem odnotowano w grupie pacjentów z AIH (43,8%), najmniejszy – w grupie kontrolnej dzieci zdrowych (19,2%). Wśród osób z tzw. ochronnym poziomem przeciwciał najwięcej mieściło się w przedziale od 10 do <100 IU/l (46,8%). Nie zaobserwowano istotnej zależności pomiędzy czasem, jaki upłynął od zakończenia szczepienia podstawowego a stężeniem anti-HBs oznaczonym wyjściowo. W podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 10$  lat odsetek osób, u których stężenie anti-HBs było <10 IU/l, wynosił 32% (93/291); a stężenia anti-HBs najczęściej znajdowały się w zakresie od 10 do <100 IU/l (43%). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy odsetkowym rozkładem badanych przedziałów stężeń (10 do <100 IU/l i 100 do <1000 IU/l) ani średnią geometryczną stężeń (GMC) w poszczególnych grupach. Wykazano, że przynależność do grupy z cukrzycą typu I, MIZS i AIH, w porównaniu do grupy zdrowych dzieci, istotnie zwiększa szansę na znalezienie się w grupie osób z anti-HBs <10 IU/l. Leczenie immunosupresyjne zwiększało tę szansę prawie 3-krotnie (OR=2,9; [95% CI: 1,42-5,92]; P=0,003).

II. Spośród 114 osób zakwalifikowanych do badania pamięci immunologicznej 50,9% (58/114) skorzystało z możliwości otrzymania dawki przypominającej. U 55 osób (94,8%) wykazano wzrost anti-HBs  $\geq 10$  IU/l, przy czym u 48,3% (28/58) przekroczył on 100 IU/l. Stwierdzono znamienne wysoką korelację pomiędzy stężeniem anti-HBs ocenianym wyjściowo i po doszczepieniu w całej grupie (R=0,54; P=0,000013). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy odsetkowym rozkładem badanych przedziałów stężeń (10 do <100 IU/l i 100 do <1000 IU/l) w grupie pacjentów z zaburzoną odpornością (MIZS+AIH) w porównaniu z grupami z niezaburzoną odpornością. Nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy odstępem czasu od zakończenia szczepienia a poziomem przeciwciał po doszczepieniu. Trzech pacjentów, u których zastosowano pełny cykl szczepienia ze względu na brak odpowiedzi na jedną dawkę przypominającą, uzyskało wzrost stężenia przeciwciał  $\geq 10$  IU/l po otrzymaniu trzech dawek szczepionki.

## WNIOSKI

1. Stan odporności przeciw zakażeniu HBV w polskiej populacji dzieci i młodzieży, zaszczepionych w okresie noworodkowo-niemowlęcym jest bardzo dobry. Pośród pacjentów z odpornością zaburzoną na skutek prowadzonego leczenia immunosupresyjnego częściej niż u zdrowych osób stwierdza się niskie ( $<10$  IU/l) stężenia przeciwciał anti-HBs.
2. Nie stwierdzono istotnych różnic stanu odporności poszczepiennej mierzonego aktualnym stężeniem przeciwciał anti-HBs skategoryzowanym według przedziałów (10 do  $<100$  IU/l, 100 do  $<1000$  IU/l) ani średnich stężeń przeciwciał w poszczególnych jednorodnych grupach pacjentów, w tym pacjentów z zaburzoną odpornością, co wskazuje na rolę czynników osobniczych i genetycznych w odpowiedzi na szczepienie.
3. Na podstawie czasu jaki upłynął od przeprowadzenia szczepienia (tj. wieku dzieci i młodzieży) nie można przewidywać stanu odporności przeciwko zakażeniu HBV.
4. Jednorazowe oznaczenie stężenia przeciwciał anti-HBs jest powszechnie dostępnym, tanim i wartościowym badaniem pozwalającym na przewidywanie długotrwałego stanu odporności poszczepiennej. Stężenie przeciwciał  $\geq 1$  IU/l wskazuje znamienne na dobrą odpowiedź na kontakt z antygenem HBs.
5. Wykazanie stężenia anti-HBs  $<1$  IU/l jest wskazaniem do podania dawki przypominającej szczepionki z oceną anti-HBs po 4-6 tygodniach. W przypadku stwierdzenia stężenia przeciwciał poszczepiennych  $<10$  IU/l należy kontynuować szczepienie do sumarycznych trzech dawek i ponownie oznaczyć anti-HBs w 4-6 tygodni po zakończeniu cyklu szczepienia, celem wykluczenia przynależności pacjenta do grupy nieodpowiadających na szczepienie (*non-responders*).
6. U wszystkich pacjentów z chorobami przewlekłymi, które zwiększają ryzyko zakażenia HBV ze względu na kontakt ze środowiskiem chorych, hospitalizację i terapię (zwłaszcza leczenie immunosupresyjne), powinno się oznaczyć stężenie przeciwciał anti-HBs w momencie rozpoznania choroby przewlekłej, co pozwoli na wnioskowanie o stanie odporności poszczepiennej i potrzebie podejmowania dalszych działań profilaktycznych.