

UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. KAROLA MARCINKOWSKIEGO w POZNANIU

Vanessa Kaczmarek-Leki

***Wykrywalność przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu
wirusa zapalenia wątroby typu B a czas trwania leczenia
nerkozastępczego***

Rozprawa doktorska

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Alicja E. Grzegorzewska

Poznań 2011

*Serdeczne podziękowanie dla
Pani prof. dr hab. n. med. Alicji E. Grzegorzewskiej
za wielką pomoc i życzliwe zaangażowanie
na każdym etapie powstawania tej pracy*

SPIS TREŚCI

str.

1. SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW	4
2. WPROWADZENIE	6
3. CEL PRACY	19
4. MATERIAŁ I METODYKA	
4.1. Charakterystyka ośrodków dializ uczestniczących badaniu.....	20
4.2. Protokół badań.....	23
4.3. Laboratoryjne metody oznaczania seromarkerów zakażenia HBV.....	25
4.4. Inne metody laboratoryjne.....	27
4.5. Sposób opracowania wyników	28
4.6. Metody statystyczne	28
4.7. Przesłanki etyczne	29
5. WYNIKI	
5.1. Rozpowszechnienie markerów HBV, HCV i HIV w stacjach dializ uczestniczących w badaniu	30
5.2. Charakterystyka chorych zakwalifikowanych do badania	32
5.3. Czas obserwacji i wykrywalność anti-HBc i HBsAg w przebiegu badania.....	34
5.4. Dane kliniczne i laboratoryjne chorych, u których wystąpiła serokonwersja wskaźników zakażenia HBV	35
5.5. Charakterystyka i porównanie chorych grup I – III	35
5.6. Ocena wpływu czasu trwania RRT na częstość serokonwersji do pozytywnych anti-HBc	40
5.7. Porównanie grup chorych, u których wystąpiła lub nie wystąpiła serokonwersja do dodatnich anti-HBc.....	41
5.8. Wyniki analizy metodą regresji krokowej wstecznej	43

6. OMÓWIENIE	45
7. WNIOSKI.....	55
8. PIŚMIENICTWO	56
9. STRESZCZENIE	69
10. ABSTRACT	71
11. SPIS ZAMIESZCZONYCH TABEL	73
12. SPIS ZAMIESZCZONYCH RYCIN.....	74

1. SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ALT - aminotransferaza alaninowa (*alanine aminotransferase*)

Anty-HBc - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (*antibodies to core antigen of hepatitis B virus*)

Anty-HBe - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi e wirusa zapalenia wątroby typu B (*antibodies to e antigen of hepatitis B virus*)

Anty-HBs - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (*antibodies to surface antigen of hepatitis B virus*)

Anty-HCV - przeciwciała skierowane przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (*antibodies to hepatitis C virus*)

Anty-HIV1/HIV2 - przeciwciała skierowane przeciwko antygenom ludzkiego wirusa niedoboru odporności (*antibodies to human immunodeficiency virus*)

AST - aminotransferaza asparaginianowa (*aspartate aminotransferase*)

cccDNA - kolista forma nici kwasu deoksyrybonukleinowego podwójnie domknięta wiązaniami kowalentnymi (*covalently closed circular deoxyribonucleic acid*)

DNA - kwas dezoksyrybonukleinowy (*deoxyribonucleic acid*)

ELISA - test immunoenzymatyczny (*enzyme - linked immunosorbent assay*)

ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (*end stage renal disease*)

GGT - gamma-glutamylotransferaza (*gamma-glutamyltransferase*)

HBcAg - antygen rdzeniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
(*core antigen of hepatitis B virus*)

HBeAg - antygen e wirusa zapalenia wątroby typu B (*e antigen of hepatitis B virus*)

HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
(*surface antigen of hepatitis B virus*)

HBV - wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*)

HCC - rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*)

HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus*)

HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*)

IHD - powtarzana hemodializa (*intermittent haemodialysis*)

IgG - immunoglobuliny w klasie G (*immunoglobulins class G*)

IgM - immunoglobulina w klasie M (*immunoglobulin class M*)

KDIGO - Choroby nerek: Poprawianie globalnych wyników
(*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

PCR - łańcuchowa reakcja polimerazy (*polymerase chain reaction*)

RNA - kwas rybonukleinowy (*ribonucleic acid*)

RRT - leczenie nerkozastępcze (*renal replacement therapy*)

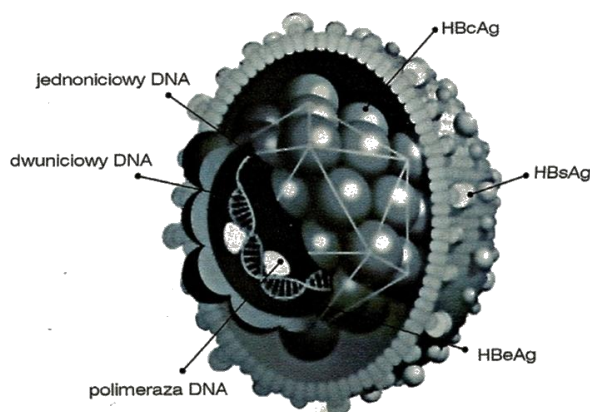
USA - Stany Zjednoczone Ameryki (*United States of America*)

WZW B - wirusowe zapalenie wątroby typu B

WZW C - wirusowe zapalenie wątroby typu C

2. WPROWADZENIE

Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV - *hepatitis B virus*) należy do rodziny *Hepadnaviridae*. Średnica cząstki wirusowej wynosi około 40 nm [2]. Białkowy rdzeń zawiera kolisty, częściowo dwuniciowy kwas deoksyrybonukleinowy (DNA - *deoxyribonucleic acid*) oraz swoistą DNA - zależną polimerazę, które otoczone są antygenem rdzeniowym (HBcAg - *core antigen of hepatitis B virus*). Na zewnątrz rdzenia znajduje się lipoproteinowa otoczka, zawierająca antygen powierzchniowy HBV (HBsAg - *surface antigen of hepatitis B virus*). W nukleokapsydzie znajduje się też antygen e (HBeAg - *e antigen of hepatitis B virus*), kinaza białkowa. Genom HBV zawiera 4 geny: Pre/S, pre C/C, P i X [14]. Schemat budowy HBV przedstawiono na ryc. 1.



Ryc. 1. Budowa wirusa zapalenia wątroby typu B według Cianciary i wsp. [14]

Objaśnienia skrótów: DNA - kwas deoksyrybonukleinowy, HBcAg - antygen rdzeniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, HBeAg - antygen e wirusa zapalenia wątroby typu B, HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B

Dzięki białkom otoczkowym HBV łączy się z receptorami hepatocytów. W wyniku endocytozy dochodzi do wniknięcia wirusowych nukleokapsydów do cytoplazmy, skąd są transportowane do błony jądrowej. Tu dochodzi do ich odpłaszczenia i wniknięcia DNA wirusa do jądra komórkowego [2]. Polimeraza DNA zależna od kwasu rybonukleinowego (RNA - *ribonucleic acid*) o cechach rewertazy umożliwia powielenie DNA wirusa na matrycy

RNA. Proces replikacji prowadzi do przekształcenia całości genomu w formę kolistej nici podwójnie domkniętej wiązaniami kowalentnymi (cccDNA - *covalently closed circular DNA*) [14]. DNA HBV integruje się także z genomem hepatocytów, mononuklearów krwi, komórek dróg żółciowych, trzustki, nerki i mięśni gładkich [2]. Cząstki cccDNA są strukturą o bardzo dużej oporności na działanie środków przeciwwirusowych. Przetrvanie cccDNA odpowiada za nawroty zakażenia. Dotyczy to także osób, u których nie stwierdza się HBsAg we krwi [14]. Prawdopodobnie z powodu istnienia tej episomalnej postaci HBV eradykacja HBV jest niemożliwa [48]. W surowicy pacjentów zakażonych HBV stwierdza się pełne cząstki wirusa oraz niezakaźne kuliste i filamentowe cząstki HBsAg [49].

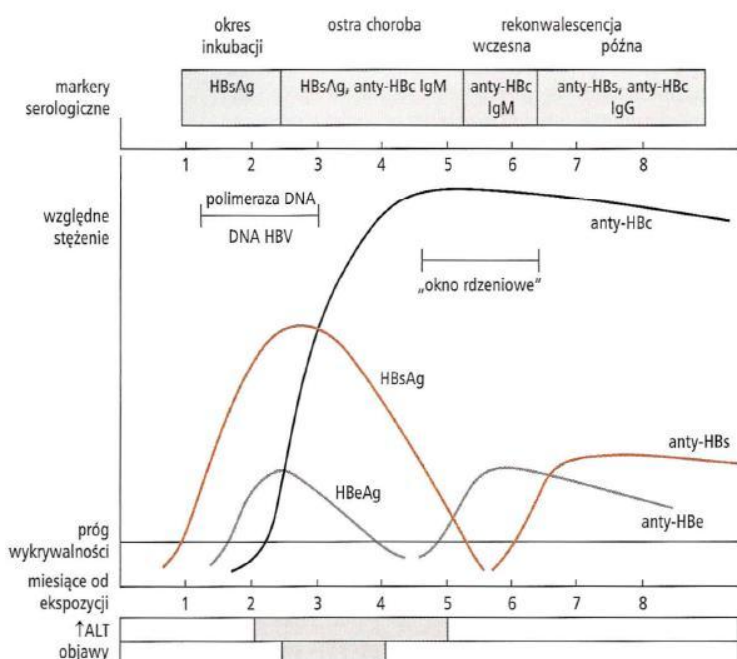
Zapalenie wątroby wywołane przez HBV może manifestować się jako:

1. Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B)
2. Przewlekłe WZW B.

W 70% przypadków ostre WZW B przebiega z żółtaczką, objawami rzekomogrypowymi, wyraźnie podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT - *alanine aminotransferase*) i aminotransferazy asparginianowej (AST - *aspartate aminotransferase*), rzadziej z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, czy cholestazą. Przebieg i objawy ostrego WZW B są ściśle uzależnione od chorób współistniejących, np. cukrzycy, alkoholizmu, przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV - *hepatitis virus C*) lub leczenia immunosupresyjnego [14].

Najwcześniejszym serologicznym wyznacznikiem ostrego WZW B, pojawiającym się we krwi 2 - 4 tygodnie przed wzrostem aktywności aminotransferaz, jest HBsAg, który może być stwierdzany we krwi nawet przez 20 tygodni. Kolejnym antygenem, wyprzedającym wzrost aktywności ALT i AST, jest HBeAg, który surowicy utrzymuje się do około 10 tygodni. Pierwszymi spośród powstających przeciwciał są anti-HBc w klasie immunoglobulin M (IgM - *immunoglobulin class M*), które pojawiają się równolegle lub

krótko przed objawami klinicznymi, a zanikają w czasie 6 - 7 miesięcy. Można je stwierdzić także w okresie, gdy HBsAg zanika (tzw. „okno rdzeniowe”). Równoległe z przeciwciałami anti-HBc klasy IgM pojawiają się anti-HBc w klasie immunoglobulin G (IgG - *immunoglobulin class G*), które utrzymują się przez lata, często przez całe życie, jako jedyny dowód zakażenia HBV [50]. Anti-HBe występują w surowicy bezpośrednio po zaniknięciu HBeAg lub z pewnym opóźnieniem (tzw. „okno serologiczne”) i utrzymują się w surowicy przez kilka lat. Anti-HBs można wykazać po zaniknięciu HBsAg w okresie rekonwalescencji. Około 10% zakażonych nie rozwija jednak anti-HBs mimo zaniknięcia HBsAg [52]. Serologiczne wykładniki ostrego WZW B przedstawia ryc. 2.

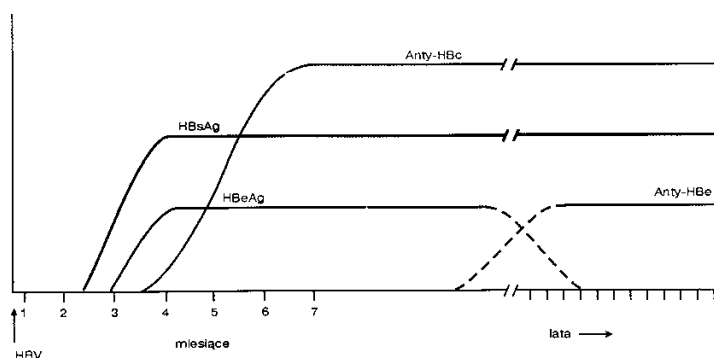


Ryc. 2. Występowanie antygenów i przeciwciał w surowicy w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B wg Szczeklika i wsp. [50]

Objaśnienia skrótów: ALT - aminotransferaza alaninowa, Anti-HBc - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B, Anti-HBc IgG - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B w klasie immunoglobulin G, Anti-HBc IgM - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B w klasie immunoglobulin M, Anti-HBe - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi e wirusa zapalenia wątroby typu B, Anti-HBs - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B, DNA - kwas deoksyrybonukleinowy, HBeAg - antygen e wirusa zapalenia wątroby typu B, HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; HBV - wirus zapalenia wątroby typu B

W 90 - 95% przypadków u ludzi, wykazujących dobry stan zdrowia przed zakażeniem HBV, ostre WZW B kończy się wyzdrowieniem. Podwyższona aktywność aminotransferaz normalizuje się, dochodzi do serokonwersji do anty-HBs, cofają się zmiany zapalne w wątrobie [14]. HBsAg zazwyczaj zanika w czasie zdrowienia [95]. W przeciwieństwie do osób zdrowych, wśród chorych leczonych w programie powtarzanych hemodializ (IHD - *intermittent haemodialysis*), u których doszło do ostrego zakażenia HBV, eliminację HBsAg obserwowano tylko w 8,5% - 38% przypadków [36, 70, 86].

Poważnym problemem epidemiologicznym i klinicznym są osoby przewlekle zakażone HBV. Przewlekle WZW B rozpoznajemy, gdy HBsAg w surowicy utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, stwierdza się stale lub okresowo zwiększoną aktywność ALT/AST, DNA HBV w surowicy wynosi ponad 10^5 kopii/ml, a w biopsji wątroby można stwierdzić przewlekle zmiany martwiczo - zapalne. W surowicy chorego oprócz HBsAg stwierdza się anty-HBc w klasie IgG. W zależności od fazy choroby wykrywa się także HBeAg lub anty-HBe [51]. Występowanie antygenów i przeciwciał w przewlekłym WZW B przedstawia ryc. 3.



Ryc. 3. Występowanie antygenów i przeciwciał w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B wg Cianciary i wsp. [14]

Objaśnienia skrótów: Anty-HBc - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B, Anty-HBe - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi e wirusa zapalenia wątroby typu B, HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, HBeAg - antygen e wirusa zapalenia wątroby typu B, HBV - wirus zapalenia wątroby typu B

W Polsce około 700 tys. osób jest przewlekle zakażonych HBV. Pacjenci najczęściej nie odczuwają żadnych dolegliwości, poza uczuciem zmęczenia, czy obniżonym nastrojem. Dość często w badaniu fizykalnym można stwierdzić mierne powiększenie wątroby. Niektórzy chorzy dowiadują się o zakażeniu HBV podczas diagnozowania etiologii rozwiniętej marskości wątroby lub pozawątrobowych powikłań, związanych z tworzeniem się kompleksów immunologicznych. Należą do nich: kłębuszkowe zapalenia nerek, guzkowe zapalenie tętnic, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych [51].

Szczególną formą przewlekłego zakażenia HBV jest przewlekle nosicielstwo HBsAg, określane jako nieaktywne zakażenie. Cechuje się ono ponad 6 - miesięczną obecnością HBsAg w surowicy, ujemnym HBeAg oraz dodatnimi anty-HBe, przy stałe prawidłowej aktywności aminotransferaz. Wiremia HBV wynosi do 10^4 kopii/ml. W bioptowanej wątrobie można stwierdzić jedynie niewielkie cechy przewlekłego zapalenia [51]. Osoby, wykazujące dodatni wynik testowania surowicy na obecność HBsAg, uważa się za potencjalnie zakaźne dla otoczenia [14].

W przypadku przewlekłego WZW B można zaobserwować zjawisko zanikania HBsAg z krwiobiegu. W krajach, w których nowe zakażenia HBV stwierdza się przede wszystkim u młodzieży, a także w krajach zachodnich, przypadki zaniku HBsAg w surowicy stanowią 1 - 2% na rok. W endemicznych dla HBV rejonach świata, gdzie do zakażenia dochodzi głównie we wczesnym dzieciństwie oraz w okresie okołoporodowym zjawisko zaniku HBsAg obserwuje się rzadziej – 0,05 - 0,8% na rok. Stwierdzono, że zjawisko to częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn oraz u ludzi starszych niż u młodych [78].

Stwierdzono, że u 10 - 20% osób, które przechorowały ostre WZW B, wyeliminowały HBsAg i wytworzyły anty-HBc, rzadziej anty-HBs, utrzymuje się wiremia, zwykle na niskim poziomie (poniżej 1000 kopii/ml) [14]. U większości z nich, zwłaszcza chorujących na przewlekle zapalenie wątroby, stwierdzono DNA HBV w hepatocytach

metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) przeprowadzanej wewnątrz komórki (*in situ*). Zjawisko takie nazwano utajonym zakażeniem HBV [14]. Istnieje kilka hipotetycznych, wzajemnie nakładających się mechanizmów, utajonej infekcji HBV [43]. Obejmują one:

- mutacje sekwencji HBV DNA,
- integrację HBV DNA z chromosomami gospodarza,
- infekowanie jednojądrzastych komórek krwi przez HBV,
- tworzenie kompleksów immunologicznych zawierających HBV,
- zaburzoną odpowiedź immunologiczną gospodarza,
- interferencję innych wirusów z HBV.

Wg Allain'a [4] częstość rozpoznawania utajonego zakażenia HBV zależy od czułości testów do wykrycia HBsAg i DNA HBV oraz częstości występowania zakażenia HBV w danej populacji.

Rozpowszechnienie utajonego zakażenia HBV wśród pacjentów leczonych IHD jest różnorodne w poszczególnych częściach świata i wynosi od 3,8% do 27% [5, 45, 60, 94].

Przeciwciała anti-HBc są przyjętym wyznacznikiem przebytego lub obecnego zakażenia HBV [24, 60, 62, 65]. Obecność anti-HBc klasy IgM w surowicy świadczy o ostrym WZW B. Stwierdzenie przeciwciał anti-HBc w klasie IgG przy braku anti-HBc klasy IgM oraz ujemnym HBsAg jest dowodem na przebycie zakażenia HBV [50]. Występowanie izolowanych przeciwciał anti-HBc definiuje się jako obecność przeciwciał anti-HBc bez HBsAg i anti-HBs [69].

Obecność izolowanych anti-HBc w surowicy może oznaczać:

- utajoną aktywną infekcję,
- przebytą infekcję z wyzdrowieniem,
- ostrą infekcję niedawno przebytą (przed wytworzeniem anti-HBs),
- wynik fałszywie dodatni, stwierdzany w około 30% przypadków w teście

immunoenzymatycznym (ELISA), który wyklucza się poprzez ponowne wykonanie testu ELISA [18].

Standardowe oznaczanie anty-HBc wśród dawców krwi rozpoczęto w USA w 1986 roku. Działanie to miało zmniejszyć liczbę przetoczeniowych przypadków WZW B [97]. Częstość występowania izolowanych przeciwciał anty-HBc u zdrowych krwiodawców wynosi w USA 0,5 - 6% [18].

W populacji pacjentów długotrwale dializowanych rozpowszechnienie anty-HBc waha się od 0% do 54% i można je uważać za jeden z wykładników stanu epidemiologicznego w odniesieniu do zakażenia HBV [24, 60, 62, 65]. Sit i wsp. [79] stwierdzili, że rozpowszechnienie anty-HBc u chorych z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym jest również dość duże i może sięgać nawet 36,8%. Izolowane występowanie przeciwciał anty-HBc może oznaczać późną fazę odporności wiele lat po przebytych zakażeniu. Miana anty-HBs są wówczas poniżej poziomu wykrywalności dostępnymi testami laboratoryjnymi [97]. Aghakhani i wsp. [3] wykazali, że u około 50% hemodializowanych chorych, u których stwierdzono izolowane anty-HBc, w surowicy obecne jest DNA HBV, którego poziom jest często niższy niż 50 IU/ml [3]. Ramezani i wsp. [69] oceniali znaczenie izolowanych anty-HBc w przewidywaniu utajonego zakażenia HBV u chorych wysokiego ryzyka, do których zaliczono pacjentów hemodializowanych i osoby zakażone HIV, oraz u dawców krwi, których zaliczono do grupy niskiego ryzyka. Obecność DNA HBV wykryto w surowicy metodą PCR u 30% pacjentów wysokiego ryzyka z dodatnimi anty-HBc i u nikogo spośród dawców krwi z pozytywnymi anty-HBc. Na tej podstawie Ramezani i wsp. [69] wnioskowali, że stwierdzenie izolowanych anty-HBc w surowicy może przemawiać za utajonym zakażeniem HBV jedynie u pacjentów leczonych IHD lub u osób zakażonych HIV. W badaniu Motty i wsp. [63] rozpowszechnienie utajonego zakażenia HBV wśród chorych leczonych IHD, u których stwierdzono obecność

pozytywnych anti-HCV, wynosiło 12% i nie było większe niż u hemodializowanych pacjentów anti-HCV ujemnych (12% vs 18%; $p = 0,40$). Sav i wsp. [75] jako pierwsi stwierdzili, że nie ma istotnej różnicy między częstością występowania utajonego zakażenia HBV wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo i hemodializowanych.

Na całej kuli ziemskiej żyje około 350 milionów osób zakażonych HBV, co stanowi 5% ogółu populacji. U około 20% z tych osób, zwłaszcza u nieleczonych preparatami przeciwwirusowymi, po 10 - 20 latach dojdzie prawdopodobnie do rozwoju marskości wątroby i/lub pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (HCC - *hepatocellular carcinoma*), które doprowadzą do zgonu około 500 tys. osób rocznie na świecie [14].

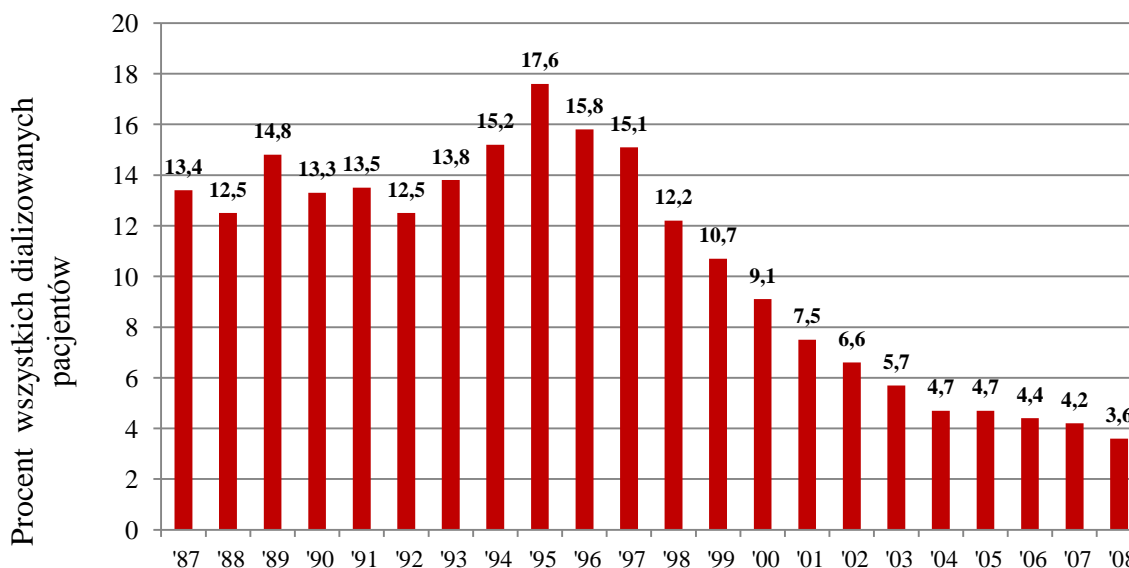
Całkowity odsetek osób zakażonych HBV jest różny w poszczególnych krajach Europy - najwyższy, wynoszący około 4% stwierdzono w Bułgarii [20]. W Europie obserwuje się tendencję zniżkową wykrywania ostrych zakażeń HBV. Liczba rozpoznanych ostrych WZW B spadła z 6,7 zdarzeń /100 tys. mieszkańców w 1995 r. do 1,5 zakażenia /100 tys. mieszkańców w 2007 r. Mimo tak optymistycznych wskaźników co roku na „starym kontynencie” stwierdza się 6 - 7 tys. nowych zdiagnozowanych przypadków WZW B.

Szczegółowe programy badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV w Europie obejmują :

- pacjentów leczonych IHD i dawców krwi oraz narządów (wyjątek 2 kraje),
- grupy ryzyka, w tym narkomanów (połowa państw europejskich), pacjentów klinik (9 krajów w Europie), więźniów (11 krajów), osoby posiadające wielu partnerów seksualnych (2 państwa europejskie),
- pracowników ochrony zdrowia (6 krajów) [20].

W Polsce od około 20 lat także obserwuje się znaczny spadek liczby zachorowań na ostre WZW B [14]. W 2008 r. zgłoszono łącznie 1337 przypadków WZW B, w tym ostre zachorowania stanowiły 19,6%, a przewlekłe 80,4% ogółu zgłoszonych przypadków.

Tendencja spadkowa ostrych zachorowań wynosi około 20% rocznie. W 2008 r. zapadalność na ostre WZW B w Polsce była o 28% niższa niż w 2007 r., natomiast zapadalność na przewlekłe WZW B pozostaje na podobnym poziomie jak w latach poprzednich [84]. Przekrojowe badania potwierdzają zmniejszającą się relatywnie częstość występowania pozytywnego wyniku testowania na obecność HBsAg również u pacjentów objętych IHD. W Stanach Zjednoczonych Ameryki (USA) w latach 1976 - 2002 liczba hemodializowanych pacjentów zakażonych HBV zmniejszyła się z 7,8% do 1% [26]. Podstawą rozpoznania zakażenia HBV było stwierdzenie obecności HBsAg w surowicy [26]. Podobnie Zayed i wsp. [96] stwierdzili, że rozpowszechnienie HBsAg wśród hemodializowanych Egipcjan jest niewielkie (1,4%). Zauważyli natomiast stosunkowo wysoki odsetek występowania przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (*anti-HCV - antibodies to hepatitis C virus*) (22,9%) w populacji pacjentów leczonych IHD [96]. W Polsce także zanotowano procentowy spadek liczby osób HBsAg - pozytywnych wśród pacjentów hemodializowanych: z 17,6% w 1995 r. do 3,6% w 2008 r. [73] (ryc. 4). W 2007 r. dodatni



Ryc. 4. Odsetek chorych z pozytywnym antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B wśród dializowanych w Polsce w latach 1987 - 2008 wg Rutkowskiego i wsp. [73]

wynik HBsAg stwierdzono u 3,4% pacjentów leczonych IHD w Wielkopolsce [32]. W tym samym roku odpowiedni wskaźnik dla całej Polski wynosił 4,2% [73] (ryc. 4, str. 14). Ryzyko zakażenia HBV jest o 70% niższe u dializowanych pacjentów zaszczepionych przeciwko HBV [59]. Obniżenie odsetka chorych HBsAg - dodatnich wiązało się z obserwowanym w latach 1997 - 2002 wzrostem procentowym liczby pacjentów zaszczepionych przeciwko HBV, który w USA zwiększył się z 47% do 56% [26]. Odpowiednio przeprowadzanym szczepieniom przeciwko HBV oraz przestrzeganiu stosownych procedur w stacjach dializ Onuigbo i wsp. [66] przypisują brak incydentów nowych zakażeń HBV w analizowanej przez 10 lat populacji pacjentów hemodializowanych w US Midwestern Mayo Clinic.

Należy jednak pamiętać, że szczepienie przeciwko HBV u pacjentów hemodializowanych nie zawsze jest skuteczne. Potwierdzili to Köse i wsp. [54], wykazując, że po zaszczepieniu przeciwko HBV odpowiedzi immunologicznej nie stwierdzono u 8,1% szczepionych z grupy ryzyka, a wśród nich aż 64,8% stanowili pacjenci hemodializowani i pacjenci ze schorzeniami onkologicznymi.

Zgodnie z „Zaleceniami dotyczącymi postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniach wirusami zapalenia wątroby typu B i C u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek” [17], należy jak najszybciej objąć szczepieniem przeciwko WZW B każdego pacjenta z przewlekłą chorobą nerek. Szczepienie przeciwko WZW B nie jest zalecane, gdy stwierdza się obecność anty-HBs w mianie powyżej 10 UI/l (miano ochronne) i/lub dodatnie anty-HBc. Przy braku przeciwwskazań immunizację ochronną prowadzi się według schematu: 0 - 1 - 2 - 6 (miesiąc), używając szczepionki rekombinowanej, podawanej domięśniowo w dawce podanej przez producenta. Powszechnie uważa się, że szczepiony wytworzył miano ochronne przeciwciał anty-HBs, gdy wynosi ono powyżej 10 IU/l [17]. Jeżeli pacjent przebył cykl szczepień i nie uzyskano ochronnego miana anty-HBs, zalecane

jest podanie do 3 dodatkowych podwójnych dawek szczepionki przeciwko WZW B w miesięcznych odstępach [17].

Powszechna dostępność do czynników stymulujących erytropoezę znacznie zmniejszyła częstość koniecznych przetoczeń preparatów krwiopochodnych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, jednak pacjenci hemodializowani nadal częściej niż w populacji ogólnej wymagają przetoczeń krwi i środków krwiopochodnych. Wiąże się to z większym narażeniem tej grupy chorych na możliwość transmisji zakażenia HBV [10], choć stosowane są coraz czulsze testy do wykrywania wirusowych kwasów nukleinowych, co niezwykle zmniejszyło ryzyko zakażenia biorców krwi i jej pochodnych. Możliwość transmisji wirusów jednak nadal istnieje, co niedawno udowodniono u pacjenta, będącego biorcą krwinek czerwonych. Po 180 dniach od przetoczenia wystąpiło u niego pełnoobjawowe ostre WZW B [82]. Dawcą krwinek była osoba anti-HBc dodatnia, DNA HBV ujemna przy poziomie wykrywalności 5 IU/ml, ale DNA HBV dodatnia, przy zastosowaniu nowej metody wykrywania DNA HBV w udoskonalonym systemie COBAS S201, zapewniającym poziom wykrywalności 3,7 IU/ml [82].

W Polsce u potencjalnych dawców krwi wykonuje się oznaczenia HBsAg, anti-HCV, przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom ludzkiego wirusa niedoboru odporności (anti-HIV1/HIV2 - *antibodies to human immunodeficiency virus*), ALT, odczyny kiłowe oraz bada się krew na obecność DNA HBV, RNA HCV i RNA HIV [72]. Wiadomo jednak, że HBV wbudowuje się w mononukleary krwi [9]. Hipotetycznie może więc zdarzyć się sytuacja, gdy w surowicy nie stwierdzi się wirerii, a DNA HBV będzie obecny w mononuklearach krwi. Od czasu poznania procesu minireplikacji HBV i zagrożenia możliwością reaktywacji zakażenia u osób, które przebyły zakażenie HBV sugeruje się, aby przesiewowe badania krwiodawców rozszerzyć o oznaczanie anti-HBc w klasie IgG [68].

Możliwość transmisji HBV w przeszczepionych tkankach i narządach zaobserwowali transplantolodzy. Wykazano, że przeszczep nerki od dawcy z ujemnym HBsAg, ale obecnymi w surowicy anti-HBc w klasie IgG może być źródłem transmisji HBV w 1 - 3% przypadków [16, 18]. Madayag i wsp. [58] zaobserwowali, że żaden spośród chorych, którzy otrzymali nerkę od dawcy z negatywnym HBsAg i pozytywnymi anti-HBc w klasie IgG, nie rozwinął klinicznych objawów WZW B, u nikogo nie stwierdzono też HBsAg. Jednak u 27% z tych chorych stwierdzono pojawienie się anti-HBc i/lub anti-HBs [58]. Satterthwaite i wsp. [74] także nie obserwowali, aby po przeszczepieniu nerki od dawcy anti-HBc dodatniego i HBsAg ujemnego u biorcy HBsAg ujemnego i anti-HBc ujemnego pojawił się *de novo* HBsAg we krwi. Zaobserwowali natomiast pojawienie się w tej grupie chorych *de novo* anti-HBs (u 11% biorców) i anti-HBc (u 7,4% biorców). Żaden z biorców nerki od dawców HBsAg ujemnych i anti-HBc dodatnich nie rozwinął klinicznych objawów WZW B [74].

Kolejnym problemem jest przeszczepianie nerki chorym z dodatnimi anti-HBc. Powszechnie wiadomo, że zastosowane leczenie immunosupresyjne może być przyczyną reaktywacji utajonych zakażeń. Jest to związane z mechanizmem osłabienia odporności komórkowej, który wykorzystuje się w transplantologii. Dodatkowo bezpośrednie nasilenie replikacji HBV może nastąpić za pośrednictwem specyficznego elementu glikokortykoidowrażliwego HBV [18].

W 2000 r. Vladutiu i wsp. [45] wykazali, że pacjenci z pozytywnymi anti-HBc byli dializowani dłużej niż ci, u których nie stwierdzono anti-HBc. Wieloośrodkowe wyniki badań Grzegorzewskiej i wsp. [31] potwierdziły spostrzeżenia Vladutiu i wsp. [89]. Według wyżej cytowanych przekrojowych badań częstość występowania anti-HBc jest większa u dłużej dializowanych pacjentów, ale brak jest danych pokazujących większy wskaźnik serokonwersji do anti-HBc u pacjentów z dłuższym okresem RRT. Nie wiadomo także, czy większa liczba przypadków z pozytywnymi anti-HBc w grupie chorych z dłuższym okresem

RRT jest spowodowana kumulacyjnym efektem, czy też zwiększoną podatnością na zakażenie HBV po dłuższym czasie RRT.

3. CEL PRACY

1. Ustalenie, czy istnieje przyczynowy związek pomiędzy większym rozpowszechnieniem anty-HBc i dłuższym leczeniem nerkozastępczym, poprzez wykonanie prospektywnego, obserwacyjnego badania obejmującego pacjentów z negatywnym HBsAg i ujemnymi anty-HBc, zaczynających leczenie powtarzaną hemodializą lub poddawanych już leczeniu nerkozastępczemu.

2. Określenie czynników sprzyjających serokonwersji do dodatnich anty-HBc, wybranych spośród parametrów demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych pacjentów leczonych IHD, którzy podlegali badaniu.

4. MATERIAŁ I METODYKA

4.1. Charakterystyka ośrodków dializ uczestniczących w badaniu

Pacjenci, u których wykonano badania, byli leczeni w 21 ośrodkach IHD: 17 z nich znajdowało się w Wielkopolsce, 4 w innych regionach Polski. Poniżej przedstawiono wykaz stacji dializ, uczestniczących w badaniu:

1. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań
2. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań 2
3. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań Oddział w Gnieźnie
4. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań Oddział w Kościanie
5. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań Oddział w Lesznie
6. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań Oddział w Ostrowie Wielkopolskim
7. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań Oddział w Pile
8. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań Oddział w Rawiczu
9. Centrum Dializ Fresenius Nephrocare Filia w Pleszewie Stacja Dializ nr 1
10. Centrum Dializ Fresenius Nephrocare Filia w Kole Stacja Dializ nr 11

11. Oddział Nefrologiczny ze Stacją Dializ Szpitala Zespólnego im. Ludwika Perzyny w Kaliszu

12. Oddział Nefrologiczny ze Stacją Dializ Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Kępnie

13. Oddział Chorób Nerek i Dializoterapii Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Koninie

14. Stacja Dializ Szpitala Specjalistycznego im. Stanisława Staszica w Pile

15. Braun Avitum Poland, Stacja Dializ w Elblągu

16. Braun Avitum Poland, Stacja Dializ w Łodzi

17. Braun Avitum Poland, Stacja Dializ w Nowym Tomysłu

18. Braun Avitum Poland, Stacja Dializ w Poznaniu

19. Braun Avitum Poland, Stacja Dializ w Śremie

20. Braun Avitum Poland, Stacja Dializ w Świebodzinie

21. Braun Avitum Poland, Stacja Dializ w Żarach.

Zgodnie z zaleceniami europejskimi [19], w stacjach dializ uczestniczących w badaniu, pacjenci z pozytywnym HBsAg byli dializowani w osobnych pokojach, przy użyciu wydzielonych aparatów do IHD. Chorzy z obecnością przeciwciał anti-HCV oraz chorzy RNA HCV dodatni także dializowani byli w wydzielonych salach przy użyciu wydzielonych aparatów do IHD. Podział stanowisk dializacyjnych wyglądał następująco:

- *stanowiska anti-HBc dodatnie i/lub HBsAg dodatnie i/lub DNA HBV dodatnie*, na których dializowano:

- chorych anti-HBc dodatnich i HBsAg dodatnich i DNA HBV dodatnich
- chorych anti-HBc dodatnich i HBsAg dodatnich i DNA HBV ujemnych
- chorych anti-HBc dodatnich i HBsAg ujemnych i DNA HBV dodatnich
- chorych anti-HBc dodatnich i HBsAg ujemnych i DNA HBV ujemnych

- *stanowiska anty-HCV dodatnie i/lub RNA HCV dodatnie*, na których dializowano:

- chorych anty-HCV dodatnich i RNA HCV dodatnich
- chorych anty-HCV dodatnich i RNA HCV ujemnych
- chorych anty-HCV ujemnych i RNA HCV dodatnich

- *stanowiska ujemne*, na których dializowano chorych jednocześnie anty-HBc ujemnych, anty-HCV ujemnych, RNA HCV ujemnych i anty-HIV ujemnych

- *stanowisko anty-HIV dodatnie*, na których dializowano chorych anty-HIV dodatnich.

W uczestniczących w badaniu stacjach dializ przestrzegano wyżej wymienionych zasad dotyczących podziału sal i stanowisk mimo, że w zaleceniach ekspertów, pracujących nad poprawą wyników leczenia chorób nerek (KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) z 2008 r. nie rekomenduje się bezwzględnego izolowania chorych z HCV. Zaleca się rozważenie nie wydzielania osobnych sal oraz używania wydzielonych aparatów do hemodializy dla pacjentów z dodatnimi anty-HCV i/lub RNA HCV pod warunkiem ścisłego przestrzegania procedur dotyczących zakażeń szpitalnych [34].

W jednym z wymienionych centrów dializ reutilizowano dializatory chorych z negatywnymi wynikami na obecność w surowicy HBsAg, anty-HCV i RNA HCV.

We wszystkich stacjach hemodializ pacjenci byli szczepieni przeciwko HBV zgodnie z obowiązującymi standardami [12], czyli wszyscy dotychczas nieszczepieni stabilni pacjenci z negatywnym HBsAg zostali zaszczepieni, a następnie, jeśli w badaniach kontrolnych miano przeciwciał anty-HBs wynosiło < 10 IU/ml, otrzymywali kolejne dawki szczepionki. Najczęściej stosowana była rekombinowana szczepionka przeciw WZW B, zawierająca oczyszczony HBsAg, uzyskiwany z hodowli komórek drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*) z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA, a następnie adsorbowany na związkach glinu.

Wszyscy pacjenci przy rozpoczynaniu leczenia IHD mieli rutynowo sprawdzany HBsAg, anty-HBc, anty-HCV, RNA HCV i anty-HIV1/HIV2. Badania HBsAg i anty-HCV były powtarzane co 3 miesiące, a anty-HIV1/HIV2 co rok. Anty-HBs badano na początku terapii IHD, po upływie 1-2 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia przeciwko HBV i co 6 - 12 miesięcy [12]. Badania aktywności ALT były wykonywane do miesiąc, AST co 3 miesiące, gamma-glutamylotransferazy (GGT - *gamma-glutamyltransferase*) co 6 miesięcy. Wyniki tych oznaczeń zostały udostępnione dla celów prezentowanego badania przez ordynatorów/dyrektorów/kierowników stacji dializ i wykorzystane w analizie statystycznej.

4.2. Protokół badania

Do badania kwalifikowano chorych powyżej 18 roku życia, będących w stadium 5 przewlekłej choroby nerek, którzy:

1. byli leczeni IHD,
2. wykazywali ujemny HBsAg,
3. wykazywali ujemne anty-HBc,
4. wyrazili zgodę na badanie (wykonanie nierutynowych oznaczeń wirusologicznych i badań laboratoryjnych, udostępnienie danych demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych).

Do badania nie kwalifikowano chorych wykazujących cechy ostrego zapalenia wątroby, niezależnie od jego etiologii.

Chorych, rozpoczynających leczenie IHD, rekrutowano do badania przez cały okres jego trwania.

Zakwalifikowanych do badania chorych (n = 425) podzielono na 3 grupy.

Grupa I obejmowała pacjentów, u których badanie na obecność anty-HBc wykonano nie wcześniej lub później niż 31 dni od pierwszej sesji IHD. Jednocześnie hemodializa była ich pierwszą i jedyną metodą RRT. Chorych tej grupy rozważano jako „rozpoczynających RRT od IHD”. Data pierwszej sesji IHD była traktowana w tej grupie chorych jako przystąpienie do badania (początek badania), a wykonane oznaczenia anty-HBc uznano za pierwsze planowe badania w tej grupie chorych.

Pozostali chorzy zostali przydzieleni do grupy II lub III. Wszyscy pacjenci grupy II i III byli aktualnie leczeni IHD, ale całkowity okres RRT obejmował u nich także:

1. dializy otrzewnowe (7 przypadków),
2. okres funkcjonowania z czynnym przeszczepem nerkowym, poprzedzony leczeniem IHD (18 przypadków),
3. okres funkcjonowania z czynnym przeszczepem nerkowym, poprzedzony leczeniem dializa otrzewnową (1 przypadek).

Grupa II obejmowała chorych, u których okres od rozpoczęcia RRT do pierwszego dostępnego oznaczenia anty-HBc wynosił do 3 lat.

Grupa III obejmowała chorych, u których okres od początku RRT do pierwszego dostępnego badania anty-HBc wynosił 3 lub więcej lat.

U wszystkich chorych grupy II i III pierwsze dostępne oznaczenie anty-HBc dotyczyło aktualnego okresu leczenia IHD. Datę tego oznaczenia anty-HBc w grupie II i III uważano za przystąpienie do badania (początek badania).

Pacjentów, którzy przystąpili do badania, objęto prospektywnym badaniem obserwacyjnym. Na początku badania u wszystkich chorych oceniono HBsAg, anty-HBc, anty-HBs, wskaźniki zakażenia HCV (anty-HCV i RNA HCV) oraz aktywność ALT, AST i GGT w surowicy. Miano anty-HBs oceniano w kategoriach ilościowych: > 10 IU/l

$i \leq 10$ IU/l, co odpowiednio oznacza miano ochronne lub nie chroniące przed zakażeniem HBV według przyjętych opinii [35].

Spośród 425 pacjentów objętych prospektywnym badaniem do I grupy zaliczono 175 chorych, do grupy II zakwalifikowano 170 osób, a kryteria III grupy spełniło 80 chorych.

Użyte do analizy dane demograficzne i kliniczne obejmowały rasę, płeć, wiek metrykalny, przyczynę schyłkowej niewydolności nerek, okres trwania RRT, występowanie ostrego zapalenia wątroby w wywiadzie, przebycie pełnego cyklu szczepień przeciwko HBV oraz skuteczność szczepienia wyrażoną mianem anty-HBs > 10 UI/l.

Dalsze oznaczenia HBsAg, anty-HBs, anty-HCV oraz aktywności transferaz w surowicy (ALT, AST i GGT) były wykonywane zgodnie z harmonogramem badań okresowych każdej stacji, natomiast kolejne oznaczenia anty-HBc zostały w większości stacji wdrożone, gdyż ich powtarzania nie przewidywały schematy regularnej kontroli statutu epidemiologicznego. Pierwsze planowane kontrolne oznaczenie anty-HBc wykonano u każdego chorego po 8 - 12 miesiącach od przystąpienia do badania, a następne po każdych kolejnych 6 - 12 miesiącach. U poszczególnych chorych prospektywne badanie kontynuowano do momentu, gdy wykazano pierwszy pozytywny wynik oznaczenia anty-HBc lub HBsAg. Badanie zakończono po stwierdzeniu 15 serokonwersji, potwierdzonych badaniami weryfikującymi.

W razie stwierdzenia dodatniego HBsAg lub dodatnich anty-HBc zaplanowano poszerzenie diagnostyki o wykonanie oznaczeń DNA HBV, HBeAg i anty-HBe.

4.3. Laboratoryjne metody oznaczania seromarkerów zakażenia HBV

Do wykrycia obecności HBsAg w surowicy wykorzystano technologię MEIA (Microparticle Enzym Immunoassay; AxSYM; Abbott Laboratories, Abbott Park IL, USA).

Anty-HBc oceniano testem MEIA (Microparticle Enzym Immunoassay; AxSYM; Abbott Laboratories, Abbott Park IL, USA). Test AxSYM CORE do wykrycia anty-HBc wykorzystuje mikrocząsteczki pokryte antygenem rdzeniowym HBV. Próbkę rozcieńczalnika zawierają dithiothreitol, który eliminuje reakcje spowodowane przez składniki surowicy o właściwościach zbliżonych do IgM, które wydzielane są przez niespecyficznie aktywowane niedojrzałe limfocyty B. Test AxSYM CORE wykrywa anty-HBc w stężeniu poniżej 1 PEI U/ml, standaryzowanych zgodnie ze referencjami Instytutu Paul-Ehrlich w Langen w Niemczech [44]. Wartości oznaczenia w zakresie 1,001 do 3,000 S/CO uważane są za negatywne wg kryteriów AxSYM CORE, a wyniki od 0,000 do 1,000 S/CO uznawane są za pozytywne. Wszystkie dodatnie próbki w początkowym teście powinny być skontrolowane dwukrotnie z zastosowaniem tej samej metody. Gdy żadna z retestowanych próbek nie jest pozytywna, wynik badania uznawany jest za ujemny, natomiast wykazanie, że którakolwiek z nich jest dodatnia, powoduje, że wynik uznaje się za pozytywny. Wynik badania powyżej 3,000 jest nieważny wg AxSYM CORE i należy go powtórzyć. Przy pobieraniu krwi do testu należy dbać o to, by krew była pobrana przed podaniem heparyny, gdyż obecność fibryny może spowodować powstanie błędnych wyników. Test AxSYM CORE do wykrywania anty-HBc wykazuje zgodność z testem IMx CORE w 99,9% wśród przypadkowych dawców krwi, a w 100% wśród chorych hospitalizowanych [44].

Przy próbie odróżnienia ostrego WZW B od przewlekłego WZW B ważne jest, aby uzyskany wynik badania w kierunku anty-HBc korelował z objawami klinicznymi chorego.

Do określenia poziomu anty-HBs w surowicy wykorzystano technologię MEIA (ABBOTT, Wiesbaden, Niemcy).

DNA HBV jakościowo badano metodą PCR przy użyciu zestawu HUMAN HEPATITIS B VIRUS (Genekam Biotechnology AG, Duisburg, Niemcy) z dolną granicą czułości według producenta 250 kopii/ml. Ilościową ocenę DNA HBV przeprowadzono przy

pomocy testu PCR czasu rzeczywistego (RoboGene Quantification of HBV Genomes, AJ Roboscreen GmbH, Leipzig, Niemcy) z dolną granicą czułości 200 IU/ml, czyli 1000 kopii/ml.

4.4. Inne metody laboratoryjne

Badania na obecność anty-HCV w surowicy prowadzono przy użyciu MEIA (ABBOTT, Wiesbaden, Niemcy). Badanie AxSYM HCV VERSION 3.0 oparte było na rekombinacji białek HCV: HCr43, c200, c100-3 i NS5.

Do badań jakościowych RNA HCV wykorzystano metodę PCR. Używano zestawu HUMAN HEPATITIS C VIRUS (Genekam Biotechnology AG, Duisburg, Niemcy) z dolną granicą czułości według producenta 250 kopii/ml.

Aktywność ALT, AST i GGT w surowicy oceniano przy użyciu rutynowych metod laboratoryjnych. Testy przeprowadzono w temperaturze 37° C. Stosowano zestawy BioSystems S.A (Barcelona, Hiszpania).

- Alanine aminotransferase, ALT/GPT dla ALT (norma do 41 U/l w badaniu bez fosforanu pirydoksalu)

- Aspartate aminotransferase, AST/GOT dla AST (norma do 40 U/l w badaniu bez fosforanu pirydoksalu)

- Gamma-glutamyltransferase, GGT/ γ -GT dla GGT (norma do 55 U/l dla mężczyzn i do 38 U/l dla kobiet).

4.5. Sposób opracowania wyników

Wiek pacjentów i okres RRT obliczono na dzień przystąpienia do badania. Okres trwania badania obliczono indywidualnie dla każdego pacjenta od dnia przystąpienia do badania do dnia, którym wykazano ostatni negatywny wynik oznaczenia anty-HBc lub pierwszy pozytywny wynik oznaczenia anty-HBc.

Występowanie nowych przypadków zakażenia HBV, potwierdzone stwierdzeniem dodatniego HBsAg i/lub dodatnich anty-HBc u chorych nie wykazujących w poprzednich oznaczeniach tych markerów, oceniano przez odejmowanie odsetka pacjentów nie zakażonych w okresie badania od 100%.

Wskaźnik serokonwersji do dodatnich anty-HBc lub HBsAg wyrażono w przypadkach serokonwersji na 100 pacjento-lat.

4.6. Metody statystyczne

Analiza statystyczna została dokonana z uwzględnieniem danych tylko tych pacjentów, którzy przeszli co najmniej jeden test na anty-HBc po przystąpieniu do badania.

Normalność rozkładu zmiennych sprawdzono za pomocą testu Shapiro - Wilka.

Wyniki statystyki opisowej zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci średniej i jednego odchylenia standardowego przy normalnym rozkładzie zmiennych lub mediany i zakresu dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny. Zmienne nominalne przedstawiono w postaci odsetka całości danych.

Porównania wyników w grupach dokonano przy użyciu testu t - Studenta dla zmiennych niepowiązanych, jeśli rozkład zmiennych był normalny, lub za pomocą testu Mann - Whitney'a dla danych o rozkładzie innym niż normalny. Różnice

w rozpowszechnieniu zmiennych oceniono testem chi - kwadrat. Testu ANOVA Kruskal -
Walis użyto do porównań pomiędzy trzema grupami.

Celem określenia niezależnych zmiennych, które mogły przewidzieć serokonwersję
do pozytywnych anty-HBc, użyto analizy metodą regresji krokowej wstecznej.

Wartość $p < 0,05$ przyjęto jako znamiennej statystycznie.

Analiza statystyczna została dokonana za pomocą programu STATISTICA PL 8.0.

4.7. Przesłanki etyczne

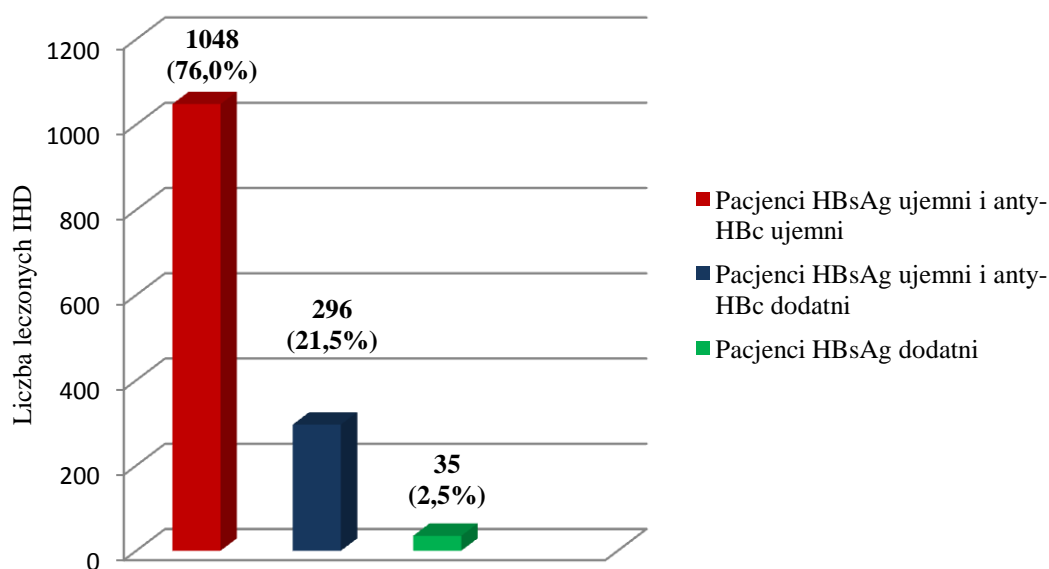
Badanie zostało przeanalizowane i zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy
Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 954/09
z dnia 05.11.2009 r.).

5. WYNIKI

5.1. Rozpowszechnienie markerów HBV, HCV i HIV w stacjach dializ uczestniczących w badaniu

W 21 centrach dializ uczestniczących w badaniu leczono IHD 1379 osób w wieku powyżej 18 lat.

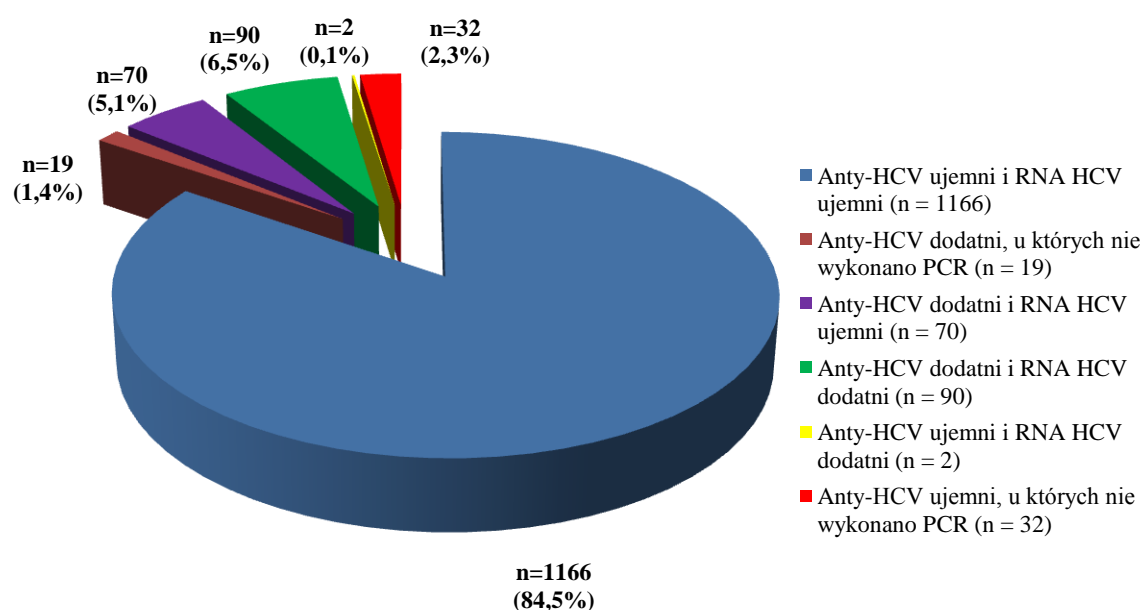
Rozkład wyników badań serologicznych w kierunku HBV u pacjentów leczonych IHD w centrach dializ biorących udział w badaniu przedstawiono na ryc. 5. Wśród 296 chorych (21,5% ogółu), którzy byli jednocześnie HBsAg ujemni i anti-HBc dodatni, stwierdzono jeden przypadek utajonego zakażenia HBV, potwierdzonego kilkoma badaniami DNA HBV metodą PCR.



Ryc. 5. Rozkład wskaźników serologicznych dotyczących wirusa zapalenia wątroby typu B wśród wszystkich pacjentów stacji dializ biorących udział w badaniu

Objaśnienia: Anti-HBc - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B, HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, IHD – powtarzana hemodializa

Spośród 1379 osób uczestniczących w badaniu dodatnie anty-HCV stwierdzono u 179 osób, co stanowiło 13,0% ogółu chorych. Badanie PCR w kierunku wykrycia RNA HCV wykonano u 160 z 179 osób anty-HCV dodatnich, potwierdzając replikację HCV u 90 spośród nich (7% spośród wszystkich osób uczestniczących w badaniu i 56,3% spośród 179 osób anty-HCV dodatnich, u których wykonano PCR) (ryc. 6). Dwie osoby spośród 1379 (0,15%) badanych mimo, że nie wytworzyły anty-HCV, replikowały HCV, co potwierdzono w badaniach PCR (ryc. 6).



Ryc. 6. Rozkład wskaźników serologicznych i molekularnych dotyczących wirusa zapalenia wątroby typu C wśród wszystkich pacjentów stacji dializ biorących udział w badaniu

Objaśnienia: Anty-HCV - przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C, RNA HCV - kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C, PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy

U jednego pacjenta z 1379 hemodializowanych chorych (0,07% ogółu) stwierdzono obecność przeciwciał anty-HIV1/HIV2.

5.2. Charakterystyka chorych zakwalifikowanych do badania

Spośród 1048 hemodializowanych pacjentów z negatywnym HBsAg i negatywnymi anty-HBc wytypowano 425 pacjentów, którzy zostali objęci badaniem. Demograficzne, kliniczne i laboratoryjne dane tych chorych przedstawiono w Tabeli I (str. 33).

Wśród chorych zakwalifikowanych do badania (n = 425) dominowała rasa kaukaska. Nieznacznie (7,4%) przeważała płeć męska. Średni wiek przewyższał 60 lat. Najczęstszymi przyczynami ESRD u badanych chorych były nefropatia cukrzycowa, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, nefropatia nadciśnieniowa i przewlekłe cewkowo - śródmiąższowe zapalenie nerek. Ostre zapalenie wątroby podawało w wywiadzie 1,2% chorych. Pełną serię szczepień przeciwko HBV z wytworzeniem ochronnego miana anty-HBs > 10 IU/l wykazano u 80,2% chorych. Wśród 425 chorych 12,5% osób miało pozytywne anty-HCV, natomiast replikację HCV stwierdzono u 7,3%. Średnie aktywności ALT, AST i GGT mieściły się w granicach normy (Tabela I, str. 33).

Zakwalifikowanych do badania 425 chorych podzielono na 3 grupy według zasad, podanych w podrozdziale 4.2.

Tabela I. Demograficzne, kliniczne i laboratoryjne dane chorych zakwalifikowanych do badania (n = 425)

Parametr	Wartości parametru
Rasa kaukaska/niekaukaska (n, % wszystkich badanych)	422/3 (99,3%/0,7%)
Mężczyźni/Kobiety (n, % wszystkich badanych)	228/197 (53,7%/46,3%)
Wiek (lata)	60,5 ± 14,9
Wiek > 30/ ≤ 30 lat (n, % wszystkich badanych)	407/18 (95,8%/4,2%)
Nefropatia cukrzycowa (n, % wszystkich badanych)	105 ^a (24,7%)
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (n, % wszystkich badanych)	76 (17,9%)
Nefropatia nadciśnieniowa (n, % wszystkich badanych)	75 (17,7%)
Przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (n, % wszystkich badanych)	46 (10,8%)
Ostre zapalenie wątroby w wywiadzie (n, % wszystkich badanych)	5 (1,2%)
Pełna seria szczepień przeciwko HBV z wytworzonym mianem anty-HBs >10 IU/l (n, % wszystkich badanych)	341 (80,2%)
Dodatnie/ujemne anty-HCV (n, % wszystkich badanych)	53/372 (12,5%/87,5%)
Dodatnie/ujemne RNA HCV (n, % wszystkich badanych)	30/381 (7,3%/92,7%)
ALT (U/l)	15,7 ± 9,9
AST (U/l)	17,0 ± 9,1
GGT (U/l)	23,0 (3,0 - 462,0)

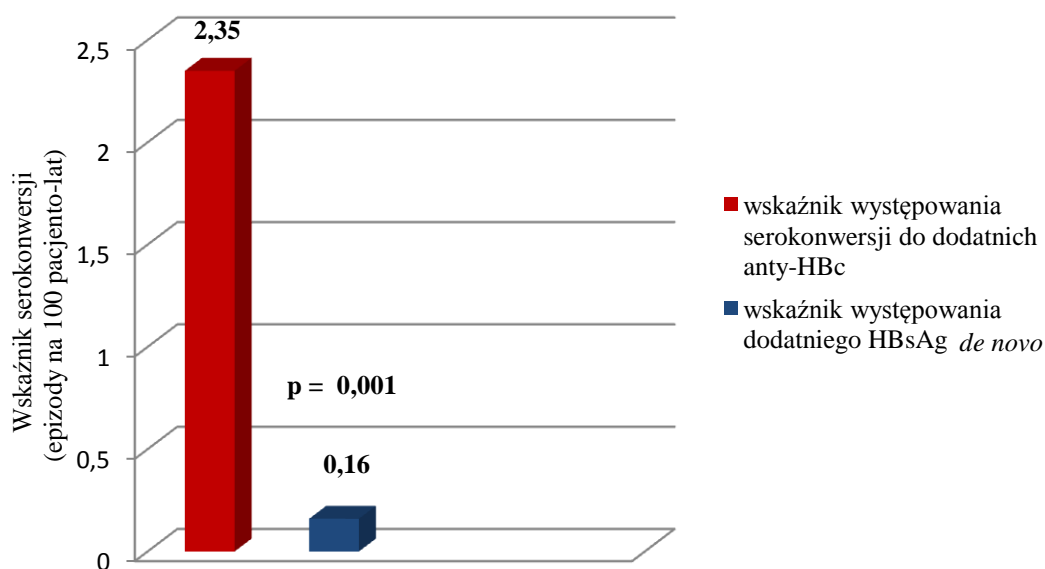
Objaśnienia: ALT - aminotransferaza alaninowa; Anty-HBs - przeciwciała skierowane przeciwko powierzchniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B; Anty-HCV - przeciwciała skierowane przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; AST - aminotransferaza asparaginianowa, GGT - gamma-glutamylotranspeptydaza; HBV - wirus zapalenia wątroby typu B; RNA HCV - kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C

^a10 przypadków nefropatii cukrzycowej spowodowanej typem 1 cukrzycy i 95 przypadków spowodowanych typem 2 cukrzycy.

Dane ciągle wyrażono w postaci średniej z odchyleniem standardowym lub w postaci mediany i zakresu wartości.

5.3. Czas obserwacji i wykrywalność *anti-HBc* i *HBsAg* w przebiegu badania

Okres badania chorych grup I – III wynosił odpowiednio 13,1 (8,5 - 40,9), 17,1 (12,2 - 48,0) oraz 15,8 (11,3 – 37,2) miesięcy. Całkowity okres prowadzonej obserwacji obejmował $18,1 \pm 6,5$ miesięcy. Od daty pierwszego do ostatniego badania przeprowadzonego celem wykrycia *anti-HBc* stwierdzono 15 serokonwersji do pozytywnych *anti-HBc* z ujemnym *HBsAg* i jeden przypadek pojawienia się pozytywnego *HBsAg de novo*. W grupie 425 osób zakwalifikowanych do badania, pierwotnie *anti-HBc* i *HBsAg* negatywnych, wskaźnik występowania serokonwersji do *anti-HBc* pozytywnych był rzędu 2,35 przypadków na 100 pacjento - lat, a do *HBsAg* pozytywnego 0,16 przypadków na 100 pacjento – lat (ryc. 7). W trakcie badania stwierdzono serokonwersję do pozytywnych *anti-HBc* u 3,53% zakwalifikowanych do badania, natomiast u 0,24% spośród 425 chorych pojawił się pozytywny *HBsAg*.



Ryc. 7. Wskaźnik występowania serokonwersji do pozytywnych *anti-HBc* oraz pozytywnego *HBsAg* wśród chorych zakwalifikowanych do badania

Objaśnienia: *HBsAg* - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, *Anti-HBc* - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B

5.4. Dane kliniczne i laboratoryjne chorych, u których wystąpiła serokonwersja wskaźników zakażenia HBV

Żaden z uczestniczących w badaniu pacjentów niezależnie od tego, czy wystąpiła, czy też nie wystąpiła u niego serokonwersja wskaźników zakażenia HBV, nie miał klinicznych objawów typowych dla ostrego zakażenia wirusami hepatotropowymi.

Wszyscy chorzy (n = 15), u których doszło do wytworzenia anty-HBc, przeszli badanie PCR metodą jakościową w celu wykrycia DNA HBV. U żadnego z tych chorych nie potwierdzono replikacji HBV.

Pacjentka, u której w trakcie trwania badania wykryto w surowicy dodatni HBsAg, wykazywała dodatni HBeAg przy ujemnych anty-HBe i anty-HBc. W przeprowadzonych badaniach okresowych, jak również wykonanych dodatkowo po wykazaniu HBsAg w surowicy, nie obserwowano wzrostu aktywności ALT, AST i GGT w surowicy. Nie wykazano też replikacji HBV w surowicy chorej.

5.5. Charakterystyka i porównanie chorych grup I – III

Pacjentka, która przeszła konwersję do pozytywnego HBsAg, została wykluczona z grupy I, ponieważ najprawdopodobniej miała ona czynniki predysponujące do braku wyeliminowania HBsAg. Występowanie tych czynników mogło ją różnić od innych chorych, którzy przeszli infekcję HBV, ale nie zostali nosicielami HBsAg. Wyeliminowanie przypadku nosicielstwa HBsAg pozwoliło na zachowanie jednorodnego charakteru grupy I.

Tabela II (str. 36) przedstawia demograficzne, kliniczne i laboratoryjne dane hemodializowanych pacjentów z uwzględnieniem podziału na grupy wg czasu trwania RRT do momentu rozpoczęcia badania. W grupie I (n = 174) chorych leczono IHD nie dłużej niż

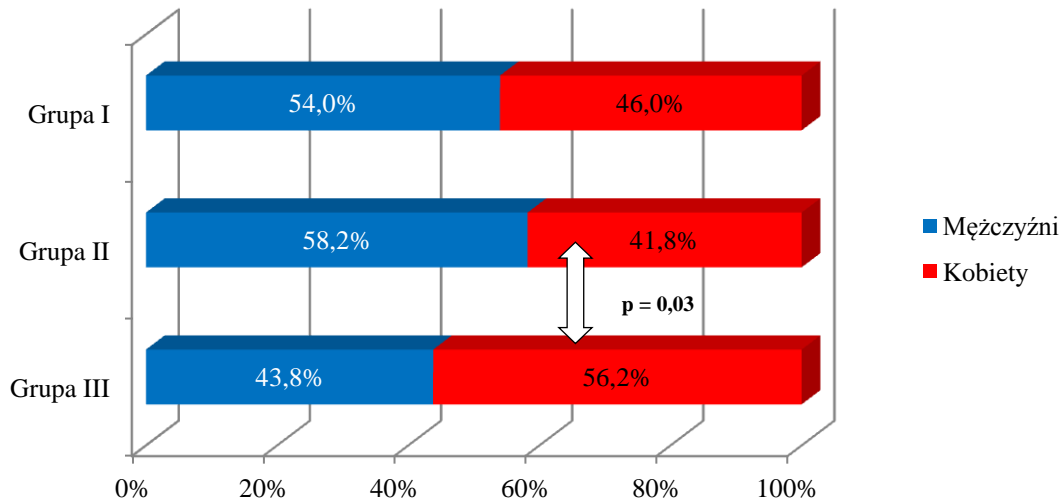
Tabela II. Demograficzne, kliniczne i laboratoryjne dane hemodializowanych pacjentów z uwzględnieniem podziału na grupy wg czasu trwania leczenia nerkozastępczego do momentu rozpoczęcia badania

Parametr	Wartość parametru			Wartość p do analizy różnic między grupami I - III		
	Grupa I n = 174	Grupa II n = 170	Grupa III n = 80	I vs II	I vs III	II vs III
Rasa kaukaska/niekaukaska (n, % wszystkich badanych)	173/1 (99,4%/0,6%)	169/1 (99,4%/0,6%)	79/1 (98,8%/1,2%)	0,5	0,8	0,8
Mężczyźni/Kobiety (n, % wszystkich badanych)	94/80 (54,0%/46,0%)	99/71 (58,2%/41,8%)	35/45 (43,8%/56,2%)	0,4	0,1	0,03
Wiek (lata)	60,7 ± 16,2	60,5 ± 13,7	60,0 ± 14,4		0,6	
Wiek > 30/≤ 30 lat (n, % wszystkich badanych)	163/11 (93,7%/6,3%)	164/6 (96,5%/3,5%)	79/1 (98,8%/1,2%)	0,3	0,1	0,5
Nefropatia cukrzycowa (n, % wszystkich badanych)	43 (24,7%)	49 (28,8%)	13 (16,3%)	0,4	0,1	0,03
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (n, % wszystkich badanych)	32 (18,4%)	21 (12,4%)	22 (27,5%)	0,1	0,1	0,003
Nefropatia nadciśnieniowa (n, % wszystkich badanych)	32 (18,4%)	30 (17,7%)	13 (16,3%)	0,9	0,7	0,8
Przewlekłe cewkowo- śródmiaższowe zapalenie nerek (n, % wszystkich badanych)	12 (6,9%)	23 (13,5%)	11 (13,8%)	0,04	0,08	0,9
Ostre zapalenie wątroby w wywiadzie (n, % wszystkich badanych)	0 (0%)	5 (2,9%)	0 (0%)	0,07	-	0,3
Pełna seria szczepień przeciwko HBV z wytworzonym mianem anty-HBs >10 IU/l (n, % wszystkich badanych)	125 (71,8%)	144 (84,7%)	71 (88,8%)	0,004	0,005	0,4
Dodatnie/ujemne anty-HCV (n, % wszystkich badanych)	9/165 (5,2%/94,8%)	28/142 (16,5%/83,5%)	15/65 (18,8%/81,2%)	0,001	0,001	0,7
Dodatnie/ujemne RNA HCV (n, % wszystkich badanych)	5/168 (2,9%/97,1%)	16/144 (10,0%/90,0%)	8/69 (10,4%/89,6%)	0,01	0,03	0,9
ALT (U/l)	15,6 ± 8,3	16,2 ± 11,6	14,8 ± 9,0		0,5	
AST (U/l)	16,3 ± 7,1	17,4 ± 10,6	17,6 ± 9,1		0,7	
GGT (U/l)	24,0 (3,0 - 245,0)	24,0 (8,0 - 323,0)	21,0 (8,0 - 462,0)		0,6	

Objaśnienia: ALT - aminotransferaza alaninowa; Anty-HBs - przeciwciała skierowane przeciwko powierzchniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B; Anty-HCV - przeciwciała skierowane przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; AST - aminotransferaza asparaginianowa; GGT - gamma-glutamylotranspeptydaza; HBV - wirus zapalenia wątroby typu B; RNA HCV - kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C

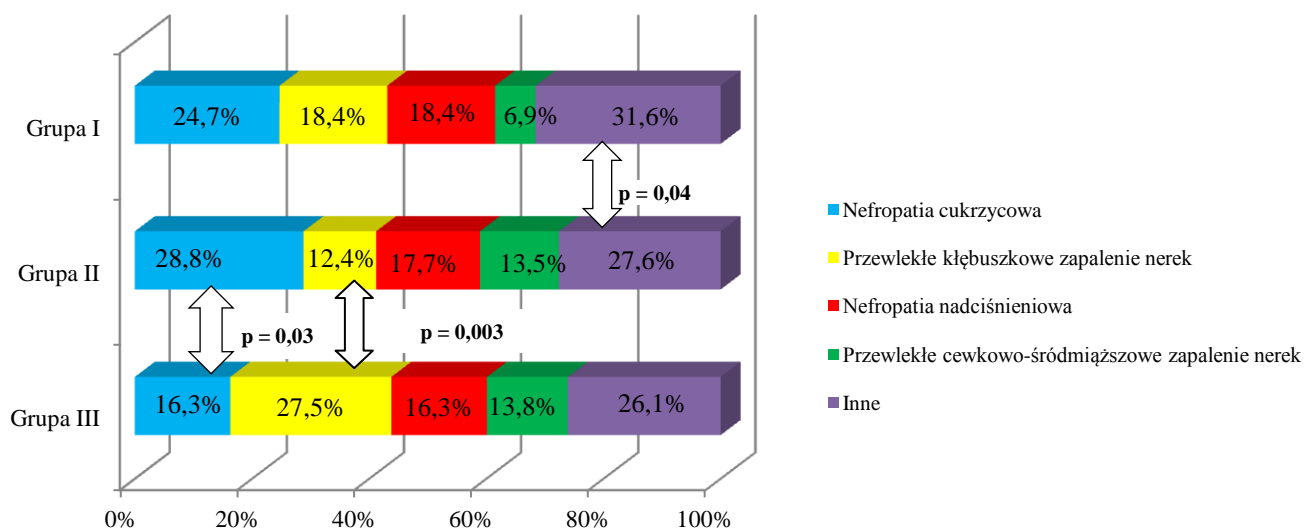
Dane ciągle wyrażono w postaci średniej z odchyleniem standardowym lub w postaci mediany i zakresu wartości.

31 dni, w grupie II (n = 170) czas RRT wynosił $1,60 \pm 0,80$ lat, a w grupie III (n = 80) $5,93 \pm 3,28$ lat. Badane grupy nie różniły się pod względem rasy. W grupie pacjentów najdłużej leczonych nerkozastępczo dominowała płęć żeńska (ryc. 8).



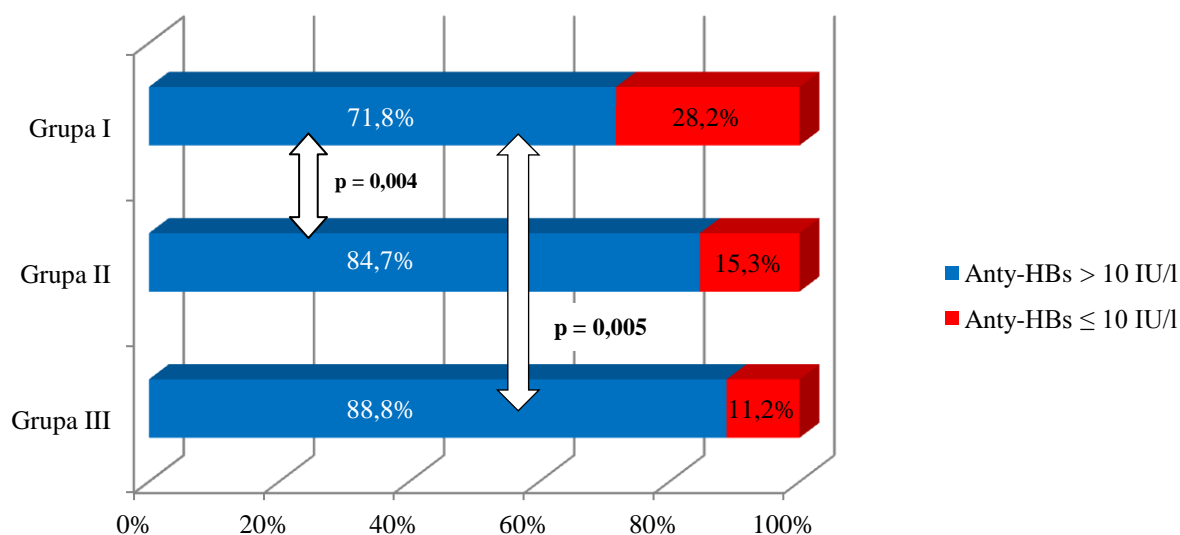
Ryc. 8. Porównanie struktury płęci chorych w grupach I - III

Średnia wieku w grupach chorych I - III była podobna, nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w strukturze wieku z uwzględnieniem podziału na > 30 lat i ≤ 30 lat. U chorych najdłużej objętych RRT główną przyczyną ESRD było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek i przewlekłe cewkowo-śródmieższowe zapalenie nerek, natomiast nefropatia cukrzycowa występowała u nich najrzadziej w porównaniu do odpowiednich częstości w grupach I i II (ryc. 9, str. 38).



Ryc. 9. Cztery najczęstsze przyczyny schyłkowej niewydolności nerek w grupach I - III

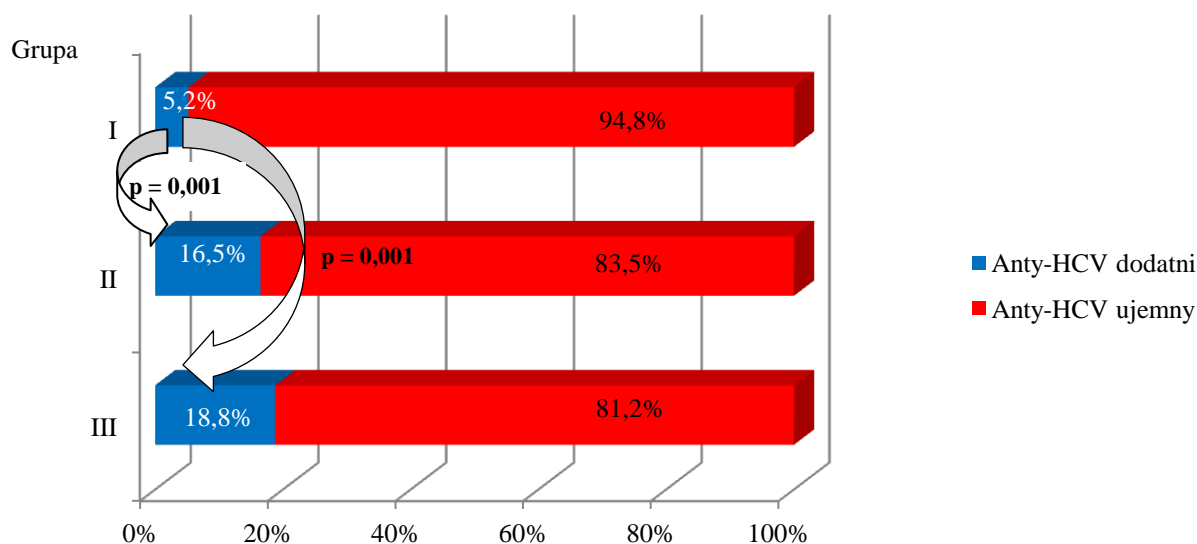
W grupach I - III nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania WZW w wywiadzie oraz w aktywności ALT, AST i GGT. Immunizację poszczepienną przeciwko HBV z wytworzeniem ochronnego miana anty-HBs > 10 IU/l najczęściej wykazywali chorzy z najdłuższym czasem trwania RRT (ryc. 10).



Ryc. 10. Porównanie skuteczności szczepienia przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B w grupach I - III

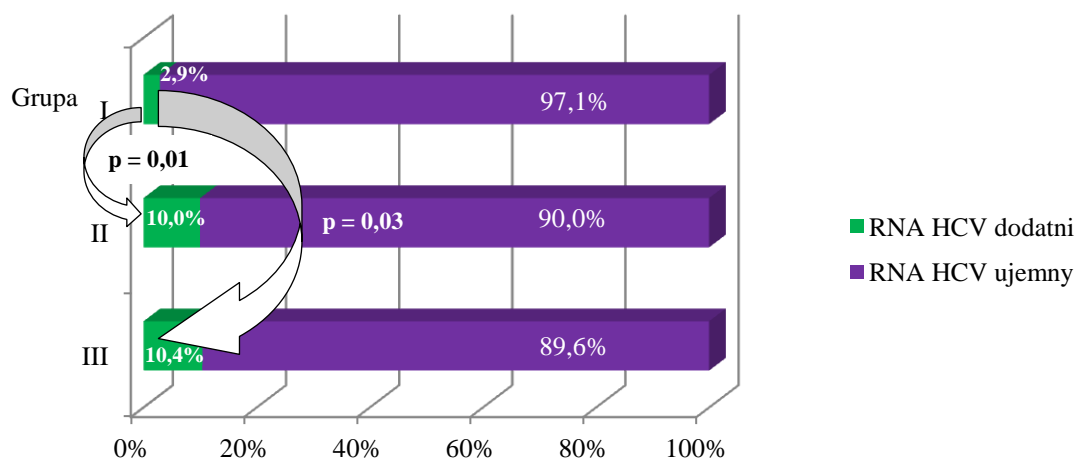
Objaśnienia: Anty-HBs - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B

Rozpowszechnienie wskaźników zakażenia HCV, zarówno w postaci anty-HCV (ryc. 11), jak i RNA HCV (ryc. 12), było największe wśród najdłużej dializowanych chorych.



Ryc. 11. Rozpowszechnienie przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C w grupach I - III

Objaśnienia: Anty-HCV - przeciwciała skierowane przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C

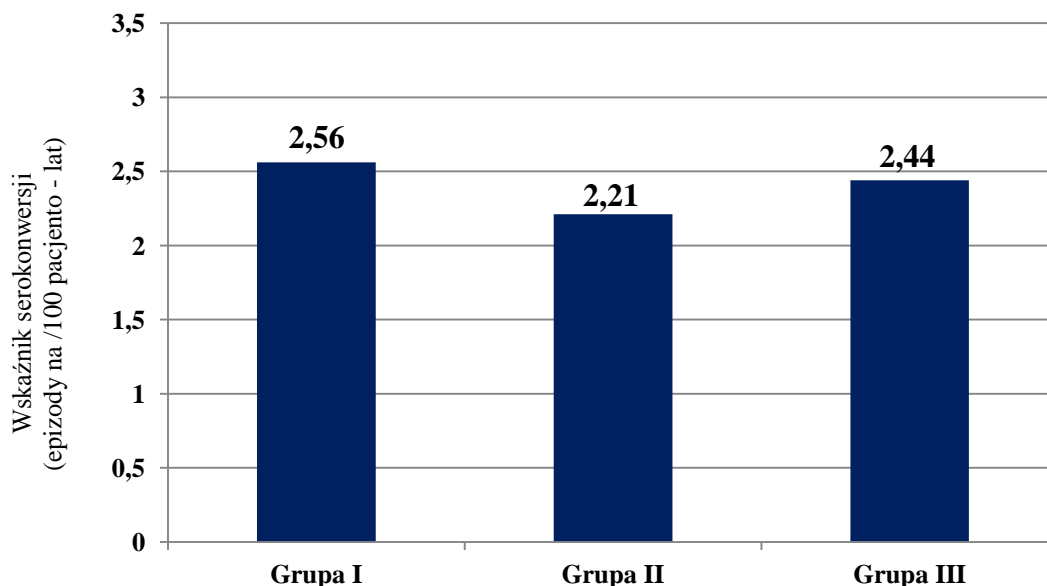


Ryc. 12. Wykrywalność kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C w grupach I - III

Objaśnienia: RNA HCV – kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C

5.6. Ocena wpływu czasu trwania RRT na częstość serokonwersji do pozytywnych anti-HBc

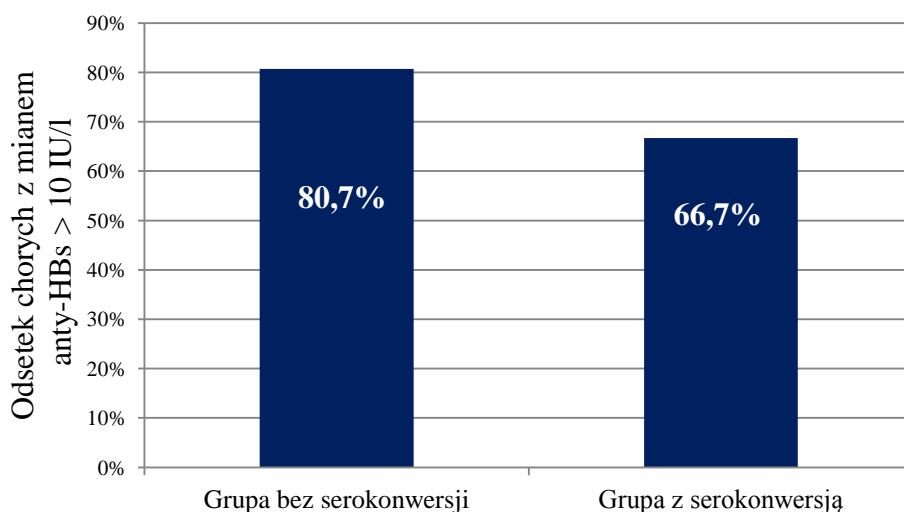
Dla grupy I (n = 174) wskaźnik występowania serokonwersji do pozytywnych anti-HBc wynosił 2,56 przypadki na 100 pacjentów - lat. U chorych należących do grupy II (n = 170) pojawienie się dodatnich anti-HBc zanotowano w 2,21 przypadków na 100 pacjentów - lat. W grupie III (n = 80) wskaźnik serokonwersji do dodatnich anti-HBc wynosił 2,44 przypadki na 100 pacjentów - lat. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości serokonwersji do dodatnich anti-HBc w poszczególnych grupach chorych wyselekcjonowanych na podstawie długości RRT (ryc. 13).



Ryc. 13. Wskaźnik serokonwersji do pozytywnych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B w grupach chorych I - III

5.7. Porównanie grup chorych, u których wystąpiła lub nie wystąpiła serokonwersja do dodatnich anti-HBc

Tabela III (str. 42) przedstawia demograficzne, kliniczne i laboratoryjne parametry pacjentów pogrupowanych wg występowania serokonwersji do pozytywnych anti-HBc. Porównanie obu grup nie ujawniło znaczących różnic w zakresie wieku metrykalnego, wieku > 30 lat względem ≤ 30 lat, rasy, płci, czterech najczęstszych przyczyn ESRD, wywiadu w kierunku przebycia ostrego WZW, rozpowszechnienia anti-HCV i RNA HCV oraz aktywności ALT, AST i GGT. Pacjenci, u których w trakcie badania stwierdzono pojawienie się pozytywnych anti-HBc (n = 15), wykazywali przed serokonwersją poszczepienne miano anti-HBs > 10 IU/l w 66,7% przypadków w porównaniu do 80,7% przypadków w grupie bez serokonwersji, co nie było różnicą znamioną statystycznie (Tabela III, ryc. 14). U 8 z 15 pacjentów wykazujących serokonwersję do dodatnich anti-HBc (53,3%) stwierdzono miano anti-HBs < 90 IU/l (ryc. 15, str. 43).



Ryc. 14. Porównanie skuteczności immunizacji przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B w grupie z serokonwersją i w grupie bez serokonwersji do pozytywnych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B

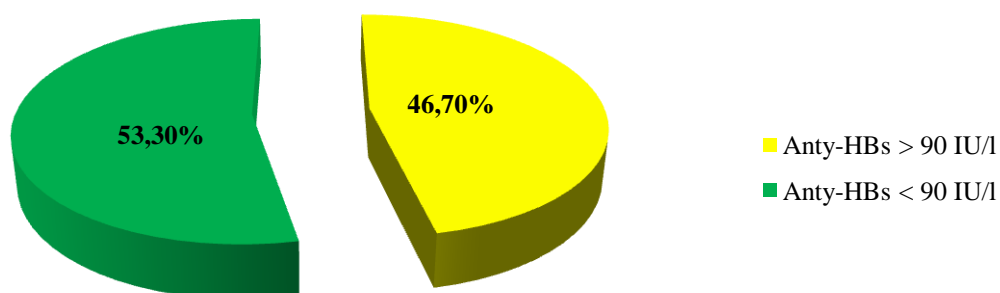
Objaśnienia: Anti-HBs - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B

Tabela III. Demograficzne, kliniczne i laboratoryjne parametry pacjentów pogrupowanych wg występowania serokonwersji do pozytywnych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B

Parametr	Grupa bez serokonwersji (n = 409)	Grupa z serokonwersją (n = 15)	Wartość p określająca zamienność różnicy między grupami
Rasa kaukaska/niekaukaska (n, % wszystkich badanych)	406/3 (99,3%/0,7%)	15/0 (100%/0%)	0,2
Mężczyźni/Kobiety (n, % wszystkich badanych)	221/188 (54,0%/46,0%)	7/8 (46,7%/53,3%)	0,8
Wiek (lata)	60,5 ± 14,8	61,0 ± 16,8	0,9
Wiek > 30/≤ 30 lat (n, % wszystkich badanych)	392/17 (95,8%/4,2%)	14/1 (93,3%/6,7%)	0,9
Nefropatia cukrzycowa (n, % wszystkich badanych)	103 (25,2%)	2 (13,3%)	0,5
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (n, % wszystkich badanych)	71 (17,4%)	4 (26,7%)	0,6
Nefropatia nadciśnieniowa (n, % wszystkich badanych)	74 (18,1%)	1 (6,7%)	0,4
Przewlekłe cewkowo - śródmiąższowe zapalenie nerek (n, % wszystkich badanych)	43 (10,5%)	3 (20,0%)	0,5
Czas trwania RRT (lata)	0,42 (0,00-6,9)	1,57 (0,00-10,9)	0,4
Ostre zapalenie wątroby w wywiadzie (n, % wszystkich badanych)	5 (1,2%)	0 (0%)	0,4
Pełna seria szczepień przeciwko HBV z wytworzonym mianem anty-HBs > 10 IU/l (n, % wszystkich badanych)	330 (80,7%)	10 (66,7%)	0,3
Dodatnie/ujemne anty-HCV (n, % wszystkich badanych)	50/359 (12,2%/87,8%)	2/13 (13,3%/86,7%)	0,8
Dodatnie/ujemne RNA HCV (n, % wszystkich badanych)	27/368 (6,8%/93,2%)	2/13 (13,3%/86,7%)	0,7
ALT (U/l)	15,6 ± 10,0	16,7 ± 8,2	0,4
AST (U/l)	17,0 ± 9,2	17,2 ± 6,0	0,4
GGT (U/l)	24,0 (3,0 - 462,0)	18,5 (7,0 - 323,0)	0,1

Objaśnienia: ALT - aminotransferaza alaninowa; Anty-HBs - przeciwciała skierowane przeciwko powierzchniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B; Anty-HCV - przeciwciała skierowane przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; AST - aminotransferaza asparaginianowa; GGT - gamma-glutamylotranspeptydaza; HBV - wirus zapalenia wątroby typu B; RNA HCV - kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C

Dane ciągle przedstawiono w postaci średniej z odchyleniem standardowym lub w postaci mediany i zakresu wartości.



Ryc. 15. Podział pacjentów z serokonwersją do pozytywnych przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (n = 15) według kryterium wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B w mianie > 90 IU/l

Objaśnienia: Anty-HBs - przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B

5.8. Wyniki analizy metodą regresji krokowej wstecznej

Wyniki 424 chorych objętych badaniem poddano analizie metodą regresji krokowej wstecznej celem określenia niezależnych zmiennych, które mogły wskazywać na możliwość serokonwersji do pozytywnych anty-HBc. W analizie uwzględniono następujące wskaźniki:

- rasę,
- płeć,
- wiek metrykalny,
- wiek > 30 lat vs ≤ 30 lat,
- 4 najczęstsze przyczyny ESRD,
- długość trwania RRT,

- przebycie ostrego WZW w wywiadzie,
- przebycie pełnego cyklu szczepień przeciwko HBV z wytworzeniem miana anty-HBs > 10 IU/l,
- wynik testu na obecność RNA HCV i/lub anty-HCV,
- ALT,
- AST,
- GGT.

Analiza zmiennych, ocenianych jako potencjalne predyktory serokonwersji do anty-HBc, wykazała, że jedynym istotnym wskaźnikiem pojawiania się dodatnich przeciwciał anty-HBc był brak pełnej serii szczepień ochronnych przeciwko HBV z wytworzeniem ochronnego miana anty-HBs > 10 IU/l (β - 0,112, $p = 0,04$).

Wśród zmiennych, nie będących w badanej grupie predyktorami serokonwersji do pozytywnych anty-HBc, znalazły się :

- płeć,
- wiek metrykalny,
- wiek > 30 lat vs \leq 30 lat,
- 4 główne przyczyny ESRD,
- długość trwania RRT,
- przebycie ostrego WZW w wywiadzie,
- wynik testu na obecność RNA HCV i/lub anty-HCV,
- ALT,
- AST,
- GGT.

5. OMÓWIENIE

Częstość występowania nowych przypadków zakażenia HBV podczas leczenia IHD, określona jako procent chorych, u których w trakcie obserwacji doszło do pojawienia się dodatniego HBsAg, w stosunku do wszystkich pacjentów objętych w tym czasie programem IHD, zmniejszyła się znacząco w ciągu ostatnich dziesięcioleci XX wieku. Było to związane głównie z zastosowaniem szczepień przeciwko HBV u większości pacjentów poddawanych leczeniu IHD [26, 73]. Brak szczepień wśród leczonych IHD powodował zwiększenie 2-letniego ryzyka zakażenia HBV do 38,9%, co oznaczało 19 nowych przypadków z dodatnim HBsAg na 100 pacjento-lat [11]. W ostatnich latach nowe przypadki występowania dodatniego HBsAg na Tajlandii wynosiły 0,4%, co oznaczało 0,15 zakażeń na każde 100 pacjento-lat [47, 86]. Dane te są podobne do opisanej u badanych chorych częstotliwości wystąpienia pozytywnego HBsAg (0,16 przypadków/100 pacjento-lat). Onuigbo [66] nie wykazał żadnego nowego przypadku wystąpienia dodatniego HBsAg w trakcie 10-letniej obserwacji pacjentów leczonych IHD w Klinice US Midwestern Mayo.

Transmisja HBV wśród pacjentów poddawanych IHD jest większa niż to wynika z częstotliwości występowania pozytywnego HBsAg. Rzeczywisty wskaźnik zakażeń HBV powinien także obejmować częstotliwość występowania nowych przypadków pozytywnych anty-HBc. W niedawno opublikowanej pracy Moreira i wsp. [62] nie wykazali nowych przypadków serokonwersji do pozytywnych anty-HBc, mimo iż rozpowszechnienie dodatnich anty-HBc w analizowanych ośrodkach IHD wynosiło aż 34,1%. Analiza obejmowała 12-miesięczny okres obserwacji i dotyczyła 123 pacjentów poddawanych IHD. W ośrodkach dializ, które uczestniczyły w prezentowanym badaniu, rozpowszechnienie dodatnich anty-HBc wynosiło 21,5%, a częstość serokonwersji do pozytywnych anty-HBc

2,35 przypadków na 100 pacjento-lat. W badaniu tym analizowano wyniki dane dotyczące 1379 chorych, a okres obserwacji wynosił $18,1 \pm 6,5$ miesięcy.

Prezentowane wyniki prospektywnego badania nie wykazały u pacjentów leczonych IHD znamienych różnic we wskaźnikach serokonwersji do pozytywnych anti-HBc w zależności od długości RRT. Okres RRT nie należał także do istotnych czynników prognozujących możliwość wystąpienia serokonwersji do dodatnich anti-HBc. Częstsze występowanie pozytywnych anti-HBc u pacjentów dłużej poddawanych RRT, wykazane w badaniach Vladutiu i wsp. [89] oraz Grzegorzewskiej i wsp. [31], zdaje się więc zależeć od efektu kumulacyjnego. Całkowity okres trwania RRT był zmienną prognozującą rozpowszechnienie pozytywnych anti-HBc w ośrodkach leczenia IHD [31], ale nie jest zmienną przewidującą serokonwersję do pozytywnych anti-HBc.

Nasuwa się zatem pytanie, czy różnice w zakresie płci, przyczyn ESRD, przeprowadzenia pełnej serii szczepień przeciwko HBV z wytworzeniem ochronnego miana anti-HBs > 10 IU/l, rozpowszechnienia pozytywnych anti-HCV/ i lub RNA HCV, wykazane wśród trzech badanych grup z różnym okresem RRT (Tabela II), mogą być istotne w nabyciu zakażenia HBV. Porównanie pacjentów, którzy przeszli serokonwersję do pozytywnych anti-HBc z tymi bez serokonwersji, w zakresie płci, rasy, wieku metrykalnego, wieku ≤ 30 roku życia względem wieku powyżej 30 roku życia, czterech najczęstszych przyczyn ESRD, przebycia incydentu ostrego WZW w wywiadzie i długości RRT nie ujawniło znaczących różnic między tymi dwoma grupami. Podobne wnioski wysunięto przy analizie wyników RNA HCV, anti-HCV, ALT, AST i GGT (Tabela III).

W badaniach Cendoroglo Neto i wsp. [11] dializowani pacjenci, u których doszło do zakażenia HBV i pojawienia się HBsAg w surowicy, nie różnili się pod względem wieku, płci i czasu trwania RRT od pacjentów, u których nie doszło do zakażenia HBV. Thanachartwet i wsp. [86] zauważyli natomiast, że pojawienie się w surowicy HBsAg u wcześniej HBsAg

ujemnych hemodializowanych chorych było w znacznym stopniu związane z płcią męską [86]. W prezentowanym badaniu nie wykazano, aby różnica płci hemodializowanych pacjentów miała wpływ na serokonwersję do dodatnich anti-HBc. W związku z tym płeć wykluczono jako istotny czynnik prognozujący taką serokonwersję.

Analiza przyczyn ESRD wśród badanych pacjentów wykazała, że najczęstszą przyczyną niewydolności nerek u chorych najdłużej dializowanych było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek oraz przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, natomiast najrzadszą przyczyną była nefropatia cukrzycowa w stosunku do odpowiednich wartości w grupach dializowanych krócej. Nie wykazano znamienych różnic w czterech głównych przyczynach ESRD w grupach chorych z lub bez serokonwersji do pozytywnych anti-HBc. We wcześniejszych badaniach cukrzyca i nadciśnienie tętnicze nie były związane także z prawdopodobieństwem wystąpienia pozytywnego HBsAg [86].

W prezentowanej pracy rozpowszechnienie pozytywnych anti-HCV i RNA HCV było niższe u pacjentów zaczynających leczenie IHD niż u tych, których dłużej poddawano RRT. Zwiększające się występowanie anti-HCV wraz z wydłużaniem się leczenia IHD zostało udokumentowane w poprzednich badaniach [27, 77, 89]. Bahadi i wsp. [6] do czynników, mających wpływ na zwiększenie rozpowszechnienia HCV wśród pacjentów leczonych IHD, zaliczyli oprócz całkowitego czasu dializowania także liczbę stacji dializ, w której chory był dializowany, ilość przebytych transfuzji krwi, całkowitą powierzchnię stacji dializ, a także liczbę pracujących pielęgniarek. W prezentowanym badaniu prospektywnym nie stwierdzono istotnych różnic w rozpowszechnieniu HCV pomiędzy grupami z lub bez serokonwersji do pozytywnych anti-HBc. Wyniki badań w kierunku anti-HCV i RNA HCV nie były także prognozujące w odniesieniu do serokonwersji do pozytywnych anti-HBc, chociaż pozytywne anti-HCV towarzyszyły występowaniu anti-HBc wśród różnych grup populacji [25, 46]. U pacjentów leczonych IHD wyniki, oceniające taką zbieżność, nie są spójne [24, 31, 39].

Warto zauważyć, że rozpowszechnienie anty-HCV u badanych chorych wynosiło 13%, co jest wartością znacząco mniejszą od w prezentowanej w 1993 r. przez Hrubego i wsp. [42] analizie, oceniającej wyniki zebrane w trzech stacjach dializ Polski południowo-zachodniej. Wówczas pozytywne anty-HCV stwierdzono u 41,5% chorych.

Jeszcze większy postęp dokonał się w zakresie zmniejszenia rozpowszechnienia anty-HBc. W 2010 r. Grzegorzewska i wsp. [31] stwierdzili pozytywne anty-HBc u 19,5% chorych. W stacjach objętych prezentowanym badaniem rozpowszechnienie dodatnich anty-HBc wynosiło 21,5%. W analizie przeprowadzonej przed „erą” powszechnie dostępnych szczepień przeciwko HBV dla hemodializowanych chorych występowanie pozytywnych anty-HBc potwierdzono u 86,2% chorych [42]. Wśród chorych z dodatnimi anty-HCV wskaźnik pozytywnych anty-HBc był jeszcze wyższy i wynosił aż 92,3% [42].

Zuckerman i wsp. [97] podają, że w przypadku, gdy anty-HBc występują w sposób izolowany, DNA HBV wykrywa się u 10% chorych, gdy natomiast pozytywnym anty-HBc towarzyszy zakażenie HCV, DNA HBV stwierdza się u około 35% pacjentów. W prezentowanej pracy tylko u jednego pacjenta z ujemnym HBsAg i z pozytywnymi anty-HBc stwierdzono w surowicy DNA HBV (przy czułości metody PCR 250 kopii DNA HBV/ml), co stanowiło 0,34% ogółu chorych anty-HBc dodatnich.

Poszczególne grupy chorych, wytypowane wg czasu trwania RRT w momencie rozpoczęcia badania znacząco różniły się między sobą częstością istnienia pełnej serii szczepień przeciwko HBV z wytworzeniem miana anty-HBs > 10 UI/l, uważanego powszechnie za chroniące przed zakażeniem HBV. Im dłuższy był czas trwania RRT, tym częściej hemodializowani chorzy wykazywali satysfakcjonującą immunizację poszczepienną (miano anty-HBs > 10 UI/l). W badaniach Steketee i wsp. [83] u pacjentów dializowanych, otrzymujących szczepionkę przeciwko HBV po raz pierwszy, odpowiedź immunologiczna na szczepienie była pozytywnie związana z okresem dializowania poprzedzającym otrzymanie

szczepionki. Fabrizi i wsp. [21] również wykazali, że reagujący na szczepionkę wykazywali nieco dłuższy czas leczenia IHD niż niereagujący na nią. Wg Sorkhi'ego i wsp. [81] czas trwania IHD nie miał natomiast znaczącego wpływu na reakcję na szczepienie przeciwko HBV, chociaż w przypadku pacjentów z okresem IHD krótszym niż 2 lata na szczepionkę zareagowało pozytywnie 80% chorych, natomiast pacjenci poddawani dłużej niż 2 lata na szczepionkę zareagowali w 100% przypadków. Objęci prezentowanym badaniem pacjenci, poddawani dłużej RRT, przeszli zazwyczaj dwie pełne serie szczepień przeciwko HBV lub otrzymali przypominające dawki szczepionki po przebyciu jednej pełnej serii szczepienia. Podsumowując, mogło to skutkować rozwojem miana anty-HBs > 10 UI/l. Ponadto, chorzy o dłuższym okresie RRT przeszli naturalną selekcję, która doprowadziła do wyeliminowania słabszych pacjentów, zazwyczaj cierpiących na liczne choroby współistniejące z ESRD. Pacjenci, którzy przeżyli dłużej, mogli mieć większe zdolności do wytworzenia immunologicznej reakcji na szczepienie.

Powyższe spostrzeżenia nie pozostają w sprzeczności z różnicą, jaka istnieje w odpowiedzi na szczepienie we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek i w trakcie dializoterapii, wskazującej na lepsze wyniki szczepienia we wczesnych okresach choroby [15]. He i wsp. [40] udowodnili, że można zwiększyć skuteczność szczepienia przeciwko HBV u chorych objętych IHD, zastępując dializatory niskoprzepływowe (*low-flux*) wysokoprzepływowymi (*high-flux*). Po opisanej konwersji uzyskano również wyższe miana anty-HBs. Shahidi i wsp. [76] podjęli próbę poprawienia efektu immunizacji przeciwko HBV przy użyciu szczepionki przeciwko tężcowi podawanej jednocześnie z pierwszą dawką szczepionki przeciwko HBV. Mimo początkowo lepszego efektu immunizacji, nie uzyskano jednak trwałej i istotnie statystycznie częstszej odpowiedzi na szczepienie w stosunku do działania konwencjonalnego.

Wykazano, że negatywny wpływ na skuteczność szczepienia przeciwko HBV ma starszy wiek [76], towarzyszące zakażenie HCV [76], obniżone stężenie albuminy we krwi [64] oraz cukrzyca [64, 22]. Zaburzona odpowiedź na szczepienie przeciwko HBV może mieć także genetyczne podłoże [38, 91, 92]. Opisano gen powiązany z układem zgodności tkankowej kontrolujący brak reakcji na HBsAg poprzez specyficzne dla HBsAg limfocyty T supresorowe [92]. W populacji japońskiej haplotyp HLA okazał się dobrze kontrolować odpowiedź nieimmunologiczną na HBsAg [38], a HLA-DR1 jest genem odpowiedzi immunologicznej na HBsAg zarówno u Japończyków, jak również w populacji rasy kaukaskiej [38, 91]. W 2001 r. wykazano, że u chorych hemodializowanych wytwarzanie anti-HBs zależy od ekspresji interleukiny 10 i jej genotypu [29]. Badania Grzegorzewskiej i wsp. [33] ujawniły powiązanie wytwarzania przeciwciał anti-HBs z genotypem CC interleukiny 18.

Występowanie zakażenia HBV było wyższe w ośrodkach, w których < 50% pacjentów otrzymało szczepionkę przeciwko WZW B [87]. W prezentowanym badaniu jedyną zmienną przewidującą serokonwersję do pozytywnych anti-HBc był brak pełnego szczepienia przeciwko HBV lub jego nieskuteczność. U 54 - 82% pacjentów, u których użyto szczepionki rekombinowanej, stwierdzano ochronne miano anti-HBs [8, 61]. W prezentowanej pracy ochronne miano anti-HBs uzyskano u 80,2% wszystkich pacjentów. Nie udokumentowano istotnych różnic w częstości osiągnięcia miana anti-HBs > 10 IU/l poprzedzającego serokonwersję do pozytywnych anti-HBc u pacjentów z lub bez serokonwersji (odpowiednio 66,7% vs 80,7%). Występowanie miana anti-HBs > 10 IU/l u 67% pacjentów z serokonwersją sugeruje, że takie miano anti-HBs nie stanowiło odpowiedniej ochrony przed zakażeniem HBV u wszystkich pacjentów. Fabrizi i wsp. [23] wyszczególnili kilka okoliczności, w których miano anti-HBs rzędu 10 IU/l może nie być wystarczające, aby skutecznie chronić chorego przed zakażeniem HBV. Okoliczności te obejmowały:

- zakażenie dużą dawką HBV [88],
- wytworzenie przeciwciał rozpoznających determinant HBsAg różniący się od tego, który jest charakterystyczny dla wszystkich podtypów [41, 55],
- zakażenie zmutowanym HBV, produkującym HBsAg o determinantach nie neutralizowanych przez anty-HBs [13, 93].

Lombardi i wsp. [57] postulowali, aby u dializowanych pacjentów, rozważyć wyższe miano anty-HBs (> 50 IU/l) jako chroniące przed zakażeniem HBV, ponieważ poziom anty-HBs zbliżony do 10 IU/l może być niewystarczający, aby całkowicie wyeliminować możliwość zakażenia HBV. Su i wsp. [85] uważają, że u dzieci z negatywnym HBsAg, oczekujących na przeszczep wątroby, dopiero miano anty-HBs > 200 IU/l może być wystarczające, aby ochronić przed zakażeniem HBV.

Ze względu na to, że pełna seria szczepień z wytworzonym mianem anty-HBs > 10 IU/l (z włączeniem także względnie niskich mian anty-HBs) była negatywnym predyktorem serokonwersji do pozytywnych anty-HBc, uczestniczący w badaniu pacjenci poddawani już RRT (grupa II i III), byli beneficjentami znacznie wyższego wskaźnika immunizacji dzięki szczepieniu przeciw HBV. Mimo tego faktu, wskaźnik serokonwersji do dodatnich anty-HBc nie był niższy u tych pacjentów niż u chorych rozpoczynających RRT, wykazujących zadawalający wynik szczepień przeciwko HBV w około 70% przypadków (w porównaniu do 85% i 89% odpowiednio w grupie II i III). Jest zatem wysoce prawdopodobne, że muszą istnieć inne istotne czynniki przewidujące serokonwersję do pozytywnych anty-HBc. W naszym badaniu nie analizowano wpływu częstości hospitalizacji, chorób współistniejących i ich poziomu zaawansowania, zabiegów medycznych lub kosmetycznych naruszających ciągłość powłok skóry lub błony śluzowej, wywiadu rodzinnego w kierunku HBV, przypadkowych nakłuć igłą nosiciela HBV, zanieczyszczeń czynnikami zewnętrznymi, skażenia sprzętu do dializ, jakości protokołów postępowania

profilaktycznego, czy braku przestrzegania reguł sanitarno-epidemiologicznych w pojedynczych centrach dializ. Wpływ wyżej wymienionych czynników na częstość zakażeń HBV był potwierdzony w innych badaniach [23, 80].

U żadnego z pacjentów objętych prezentowanym badaniem, którzy przeszli konwersję do pozytywnych anty-HBc, nie stwierdzono DNA HBV. U dializowanych pacjentów z pozytywnymi anty-HBc DNA HBV jest wykrywany rzadko [24, 71]. Grzegorzewska i wsp. [31] w objętej badaniem grupie 164 hemodializowanych chorych z negatywnym HBsAg i pozytywnymi anty-HBc stwierdzili obecność DNA HBV w surowicy tylko u jednego pacjenta (przy czułości metody PCR 250 kopii DNA HBV/ml). Został on również zarejestrowany wśród chorych stacji dializ objętych prezentowanym badaniem. Fabrizi i wsp. [24] nie potwierdzili obecności DNA HBV w surowicy u żadnego spośród 123 dializowanych pacjentów anty-HBc dodatnich (przy czułości metody PCR 300 kopii DNA HBV/ml). Wśród 116 pacjentów z negatywnym HBsAg, którzy oczekiwali na transplantację nerki, 13% miało anty-HBc, ale żaden nie miał wykrywalnego DNA HBV (przy czułości metody PCR 500 kopii DNA HBV/ml) [71]. U chorych z pozytywnymi anty-HBc i negatywnym HBsAg można stwierdzić DNA HBV w jednojądrowych komórkach krwi [9], ale nie potwierdzono tego faktu we wszystkich badaniach [65]. U osób anty-HBc dodatnich łatwiej jest wykryć DNA HBV w wątrobie niż surowicy [56]. W związku z tym pacjenci z ujemnym HBsAg i z pozytywnymi anty-HBc mogą być źródłem zakażeń HBV w warunkach sprzyjających replikacji HBV. Wydaje się więc, że oprócz badania PCR w kierunku obecności DNA HBV w surowicy wskazane jest monitorowanie wytwarzania przeciwciał anty-HBc, gdyż czułość analityczna testów używanych do wykrywania materiału genetycznego HBV jest różna (np. TMA (Chiron Corp) od 6 do 16 IU /ml; AmpliScreen HBV (Roche Diagnostic) - 5 IU/ml [30]). Może się więc okazać, że użycie mniej czułego testu molekularnego jest przyczyną

falszywie ujemnego wyniku, wskazującego brak HBV DNA w badanym materiale biologicznym, podczas gdy jest on w rzeczywistości obecny.

Pacjenci z pozytywnymi anti-HBc i negatywnym HBsAg stanowią potencjalne źródło epidemiologiczne, mimo, że na ogół nie stwierdza się u nich DNA HBV w surowicy. Stąd występowanie serokonwersji do pozytywnych anti-HBc może być jednak związane z możliwością przenoszenia HBV wśród pacjentów leczonych IHD. Wymaga to bardzo ścisłej realizacji rygorystycznego programu szczepień HBV i surowszego przestrzegania zasad sanitarno - epidemiologicznych w poszczególnych centrach. Obserwowana serokonwersja do pozytywnego anti-HBc może świadczyć o tym, że nadal istnieją braki w zasadach dotyczących kontroli zakażeń, że istnieje potrzeba zastosowania właściwych procedur kontroli zarażeń oraz ich realizowania w sposób nieprzerwalny, że brakuje właściwych procedur zapobiegania zakażeniom oraz stosownego audytu wskaźników przenoszenia HBV u pacjentów hemodializowanych.

Monitorowanie parametrów wątrobowych oraz serologicznych, w tym anti-HBc, powinno być usilnie zalecane, ponieważ stwierdzenie wśród chorych pozytywnych anti-HBc bez wykrywalnego HBsAg może mieć implikacje kliniczne, wymagające dodatkowego diagnozowania. Obecnie jest już wiadomo, że wszyscy dializowani pacjenci z pozytywnymi anti-HBc i negatywnym HBsAg, będący na liście oczekujących na przeszczep, należą do grupy ryzyka ponownego uczynnienia się zapalenia wątroby typu B w następstwie immunosupresji z powodu przeszczepu nerki [71]. Blanpain i wsp. [7] oszacowali, że ryzyko ponownego uczynnienia HBV wynosi około 5%. HBV może być także przenoszony od dawców z pozytywnymi anti-HBc i negatywnym HBsAg na biorców organów [16, 17]. French i wsp. [28] stwierdzili, że 2% kobiet z izolowanymi pozytywnymi anti-HBc wykazało pozytywny HBsAg po 7,5 latach (mediana). Oprócz wspomnianych wyżej istotnych

klinicznie danych, należy także wymienić związek pomiędzy pozytywnymi anty-HBc a kancerogennością wątrobową i trzustkową, choć nadal pozostaje on niejasny [1, 37, 53].

7. WNIOSKI

1. Pacjenci leczeni IHD są nadal wysoce narażeni na zakażenie HBV, które może prowadzić do serokonwersji do pozytywnych anti-HBc i/lub pojawienia się *de novo* HBsAg.

2. U hemodializowanych chorych znamienne częściej dochodzi do serokonwersji do pozytywnych anti-HBc niż do nosicielstwa HBV, określanego występowaniem dodatniego HBsAg.

3. Długość RRT jest czynnikiem predykcyjnym rozpowszechnienia dodatnich anti-HBc w ośrodkach dializ, ale nie jest czynnikiem predykcyjnym serokonwersji do pozytywnych anti-HBc.

4. Brak skutecznych szczepień przeciwko HBV z wytworzeniem miana anti-HBs > 10 IU/l jest istotnym czynnikiem przewidującym serokonwersję do pozytywnych anti-HBc.

5. Serokonwersja do pozytywnych anti-HBc może wystąpić także u chorych, u których w okresowych badaniach stwierdzano miana anti-HBs > 10 IU/l, uważane za ochronne.

6. Okresowe badanie anti-HBc w ośrodkach dializ wraz z oszacowaniem wskaźnika serokonwersji do pozytywnych anti-HBc może okazać się pomocne:

- w ocenie stanu epidemiologicznego,
- w szacowaniu ryzyka zakażenia HBV,
- w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu bardziej skutecznych metod profilaktycznych, zapobiegających szerzeniu się infekcji HBV wśród hemodializowanych chorych.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Adachi S, Shibuya A, Miura Y, Takeuchi A, Nakazawa T, Saigenji K. Impact of occult hepatitis B virus infection and prior hepatitis B virus infection on development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 849-856
2. Adamek A. Zakazenie HBV - uwagi praktyczne. *Przegl Urol* 2007; 8: 29-31
3. Aghakhani A, Banifazl M, Kalantar E, Eslamifar A, Ahmadi F, Razeghi E, Atabak S, Amini M, Khadem-Sadegh A, Ramezani A. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with isolated hepatitis B core antibody: a multicenter study. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 349-353
4. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection. *Transfus Clin Biol* 2004; 11: 18-25
5. Altindis M, Uslan I, Cetinkaya Z, et al. Investigation of hemodialysis patients in terms of the presence of occult hepatitis B. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 227-233
6. Bahadi A, Tagajdid R, Hassani K, Maoujoud O, Aattif T, Elallam M, Benyahia M, Elkabbaj D, Doblali T, Mrani S, Oualim Z. Prevalence and seroconversion of hepatitis C in hemodialysis: ambispective cohort study. Abstr. SA 402. World Congress of Nephrology 2011, Vancouver, Canada, 8-12.04.2011, wersja elektroniczna
7. Blanpain C, Knoop C, Delforge ML, Antoine M, Peny MO, Liesnard C, Vereerstraeten P, Cogan E, Adler M, Abramowicz D. Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature. *Transplantation* 1998; 66: 883-886
8. Bruguera M, Cremades M, Mayor A, Sánchez Tapias JM, Rodés J. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Postgrad Med J* 1987; 63: 155-158

9. Cabrerizo M, Bartolome J, De Sequera P, Caramelo C, Carreño V. Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1443-1447
10. Cao YL, Wang SX, Zhu ZM. Hepatitis B viral infection in maintenance hemodialysis patients: a three year follow-up. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6037-6040
11. Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AE, Ferraz ML, Granato C, Pereira CA, Sesso RC, Gaspar AM, Ajzen H. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 240-246
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 1029-1032
13. Chabaud M, Depril N, Le Cann P, Leboulleux D, Nandi R, Coll-Seck AM, Coursaget P. Detection of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in vaccinated and non-vaccinated Senegalese children. *Arch Virol Suppl* 1993; 8: 123-131
14. Cianciara J. Wirusowe zapalenie wątroby typu B. W: *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. Red. Cianciara J, Juszczyk J. Wydawnictwo Czelej. Lublin 2007: 593-600
15. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, Kiaii M, Taylor PA, Levin A. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1184-1192
16. Dębska - Ślizień A, Moszkowska G, Włodarczyk Z. Ocena dawcy (zmarłego, żywego) oraz dobór dawcy. W: *Leczenie nerkozastępcze*. Red. Rutkowski B. Czelej. Lublin 2007: 297-311

17. Durlik M, Cianciara J, Rytkowski B, Horban A, Simon K, Bidas K, Bogdanowicz G, Ciechanowski K, Czekalski S, Dębska - Ślizień A, Forfa J, Grenda R, Klinger M, Książek A, Manitus J, Myśliwiec M, Nowicki M, Oko A, Rydzewski A, Sułowicz W, Wańkiewicz Z, Więcek A, Zwolińska D. Zalecenia dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniach wirusami zapalenia wątroby typu B i C u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek. *Nefrologia i dializoterapia polska*. 2007; 11, 4: 141-145
18. Durlik M. Wykorzystanie narządów od dawców zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B lub C do celów transplantacji. *Post Nauk Med* 2006; 2: 63-66
19. European Best Practice Guidelines. Prevention and management of HBV, HCV and HIV in HD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 78-87
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010
21. Fabrizi F, Di Filippo S, Marcelli D, Guarnori I, Raffaele L, Crepaldi M, Erba G, Locatelli F. Recombinant hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis patients. Long-term evaluation and cost-effectiveness analysis. *Nephron* 1996; 72: 536-543
22. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 815-821
23. Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B virus infection in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 1-11
24. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi G, Aucella F, Bisegna S, Mangano S, Villa M, Barbisoni F, Rusconi E, Martin P. Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1341-1347

25. Ferreira RC, Rodrigues FP, Teles SA, Lopes CL, Motta-Castro AR, Novais AC, Souto FJ, Martins RM. Prevalence of hepatitis B virus and risk factors in Brazilian non-injecting drug users. *J Med Virol* 2009; 81: 602-609
26. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; 18: 52-61
27. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young EW. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335-2342
28. French AL, Lin MY, Evans CT, Benning L, Glesby MJ, Young MA, Operskalski EA, Augenbraun M, Peters M. Longterm serologic follow-up of isolated hepatitis B core antibody in HIV-infected and HIV-uninfected women. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 148-154
29. Girndt M, Sester U, Sester M, Deman E, Ulrich C, Kaul H, Köhler H. The interleukin-10 promoter genotype determines clinical immune function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 2385-2391
30. Grabarczyk P, Liszewski G, Mikulska M, Kopacz A, Łętowska M, Brojer E. Praktyczne konsekwencje wprowadzenia badań DNA HBV u dawców krwi. *Acta Haematol* 2009; 40: 45-54
31. Grzegorzewska AE, Kurzawska-Firlej D, Ratajewski W, Frankiewicz D, Niepolski L, Kaczmarek A. Antibodies to core antigen of hepatitis B virus in patients on renal replacement therapy: association with demographic, clinical and laboratory data. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: 194-203

32. Grzegorzewska AE, Kurzawska-Firlej D, Świdorski A, de Mezer-Dambek M, Frankiewicz D, Zaremba-Drobnik D, Banachowicz W, Dumanowska-Żmuda A, Ratajewski W, Niepolski L, Krawczyk R, Sobolewski J, Pulchny J, Molenda J, Wojciechowski J, Mikstacki Z, Zachwieja J. Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B w wielkopolskich stacjach hemodializ. *Przeegl Epidemiol* 2008; 62: 29-37
33. Grzegorzewska AE, Wobszal P, Jagodziński PP. Interleukin - 18 promoter polymorphism and development of antibodies to surface antigen of hepatitis B virus in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2011; 35: 1-8
34. Guideline 3: Preventing HCV transmission in hemodialysis units. *Kidney Int* 2008; 73: 46-52
35. Guidelines for Vaccinating. Kidney dialysis patients and patients with chronic kidney disease summarized from Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2006: 3
36. Harnett JD, Parfrey PS, Kennedy M, Zeldis JB, Steinman TI, Guttmann RD. The long-term outcome of hepatitis B infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 210-213
37. Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, Abbruzzese JL. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4557-4562
38. Hatae K, Kimura A, Okubo R, Watanabe H, Erlich HA, Ueda K, Nishimura Y, Sasazuki T. Genetic control of nonresponsiveness to hepatitis B virus vaccine by an extended HLA haplotype. *Eur J Immunol* 1992; 22: 1899-1905
39. Hayashi J, Nakashima K, Kajiyama W, Noguchi A, Morofuji M, Maeda Y, Kashiwagi S. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 651-657

40. He Q, Wu F, Zhang P, Chen J. Effect of high-flux hemodialysis on delayed hepatitis B virus vaccination response in hemodialysis patients. *Postgrad Med.* 2011; 123: 150-152
41. Hoofnagle JH, Gerety RJ, Smallwood LA, Barker LF. Subtyping of hepatitis B surface antigen and antibody by radioimmunoassay. *Gastroenterology* 1977; 72: 290 - 296
42. Hruby Z, Śliwiński J, Molin I, Zalewska M, Knysz B, Czyż W, Steciwko A, Bogucki J, Gładysz A. High prevalence of antibodies to hepatitis C virus in three haemodialysis centres in south-western Poland. *Nephrol Dial Transplant.* 1993; 8: 740-743
43. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002; 9: 243-257
44. Instrukcja Abbott/AxSYM CORE™. Antibody to hepatitis B virus core antigen (anti-HBc). ABBOTT Diagnostics Division, luty 2002
45. Jain P, Nijhawan S. Occult hepatitis C virus infection is more common than hepatitis B infection in maintenance hemodialysis patients. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2288-2289
46. Jilg W, Sieger E, Zachoval R, Schätzl H. Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J Hepatol* 1995; 23: 14-20
47. Johnson DW, Dent H, Yao Q, Tranaeus A, Huang CC, Han DS, Jha V, Wang T, Kawaguchi Y, Qian J. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1598-1603

48. Juszczak J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Gładysz A, Halota W, Kryczka W, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K. Polska Grupa Ekspertów HBV. Zalecenia terapeutyczne na rok 2010: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Przegl Epidemiol* 2010; 64: 81-82
49. Juszczak J. Clinical course and consequences of hepatitis B infection. *Vaccine* 2000; 18: 23-25
50. Juszczak J. Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B. W: *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010* Red. Szczeklik A. Medycyna Praktyczna. Kraków 2010: 969-972
51. Juszczak J. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B. W: *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Red. Szczeklik A. Medycyna Praktyczna. Kraków 2010: 975-978
52. Juszczak J. Wirusowe zapalenie wątroby. W: *Zarys kliniki chorób zakaźnych*. Red. Januskiewicz J. Wydawnictwo Lekarskie Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich. Warszawa 1994: 181-195
53. Kim MJ, Kwon OS, Chung NS, Lee SY, Jung HS, Park DK, Ku YS, Kim YK, Kim YS, Kim JH. The significance of anti-HBc and occult hepatitis B virus infection in the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with HBsAg and anti-HCV negative alcoholic cirrhosis [article in Korean]. *Korean J Hepatol* 2008; 14: 67-76
54. Köse S, Türken M, Cavdar G, Tatar B, Senger SS. Evaluation of vaccination results in high-risk patients included in hepatitis B vaccination program. *Hum Vaccin*. 2010; 1; 6: 27-29
55. Koziol DE, Alter HJ, Kirchner JP, Holland PV. The development of HBsAg - positive hepatitis despite the previous existence of antibody to HBsAg. *J Immunol* 1976; 117: 2260-2262
56. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539

57. Lombardi M, Pizzarelli F, Righi M, Cerrai T, Dattolo P, Nigrelli S, Michelassi S, Sisca S, Alecci A, Di Geronimo P, Maggiore Q. Hepatitis B vaccination in dialysis patients and nutritional status. *Nephron* 1992; 61: 266-268
58. Madayag RM, Johnson LB, Bartlett ST, Schweitzer EJ, Constantine NT, McCarter RJ Jr, Kuo PC, Keay S, Oldach DW. Use of renal allografts from donors positive for hepatitis B core antibody confers minimal risk for subsequent development of clinical hepatitis B virus disease. *Transplant.* 1997; 64: 1781-1786
59. Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 356-360
60. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, Zhang M, Hawkins K, Uhanova J, Gutkin A, Bernstein K, Giulivi A, Osioy C. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004; 40: 1072-1077
61. Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996; 73: 417-420
62. Moreira RC, Deguti MM, Lemos MF, Saraceni CP, Oba IT, Spina AM, Nascimento-Lima AS, Fares J, Azevedo RS, Gomes-Gouvêa MS, Carrilho FJ, Pinho JR. HBV markers in haemodialysis Brazilian patients: a prospective 12-month follow-up. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105: 107-108
63. Motta JS, Mello FC, Lago BV, Perez RM, Gomes SA, Figueiredo FF. Occult hepatitis B virus infection and lamivudine - resistant mutations in isolates from renal patients undergoing hemodialysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 101-106
64. Nazrul Islam M. Patients characteristics of hepatitis B virus vaccine response in haemodialysis and intermittent peritoneal. Abstr. SA 450. World Congress of Nephrology 2011, Vancouver, Canada, 8-12.04.2011, wersja elektroniczna

65. Oesterreicher C, Hammer J, Koch U, Pfeffel F, Sunder-Plassmann G, Petermann D, Müller C. HBV and HCV genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1995; 48: 1967-1971
66. Onuigbo M. A 120-month retrospective analysis of de novo HBV infection versus recombinant HBsAgemia in a US Midwestern Mayo Clinic hemodialysis population - A comparative effectiveness review and a call for change in current US CDC guidelines for HBV immuno-surveillance and immuno-prophylaxis. Abstr. SU 458. World Congress of Nephrology 2011, Vancouver, Canada, 8-12.04.2011, wersja elektroniczna
67. Ozbek OA, Oktem IM. Inappropriately ordered tests from hepatitis B vaccinated subject. *Mikrobiyol Bul* 2010; 2: 285-290
68. Pawłowska M. Zakażenia przenoszone drogą krwi. W: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Red. Cianciara J, Juszczak J. Czelej. Lublin 2007: 173-180
69. Ramezani A, Banifazl M, Eslamifar A, Aghakhani A. Serological pattern of anti-HBc alone infers occult hepatitis B virus infection in high-risk individuals in Iran. *J. Infect Dev Ctries* 2010; 4: 658-661
70. Ribot S, Rothstein M, Goldblat M, Grasso M. Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1979; 139: 178-180
71. Roberts RC, Lane C, Hatfield P, Clutterbuck E, Atkins M, Brown A, Dorling A. All anti-HBc-positive, HBsAg-negative dialysis patients on the transplant waiting list should be regarded as at risk of hepatitis B reactivation post-renal transplantation - report of three cases from a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3316-3319
72. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2005 r. w sprawie warunków pobierania krwi od kandydatów na dawców krwi i dawców krwi. Dz.U.05.79.691

73. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, Czekalski S, Durlik M, Bautembach S. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce za rok 2008. Drukonsul, Gdańsk 2010: 30-31
74. Satterthwaite R, Ozgu I, Shidban H, Aswad S, Sunga V, Zapanta R Jr, Asai P, Bogaard T, Khetan U, Mendez RG, Mendez R. Risk of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen- negative, hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplant* 1997; 64: 432-435
75. Sav T, Gursoy S, Torun E, Sav NM, Unal A, Oymak O, Utas C. Occult HBV infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Ren Fail* 2010; 32: 74-77
76. Shahidi S, Ghareghani NN, Mortazavi M, Zavare SSH. The evaluation of dT vaccine effects on immune response to hepatitis B vaccine in non-responder dialysis patients. Abstr. MO 417. World Congress of Nephrology 2011, Vancouver, Canada, 8-12.04.2011, wersja elektroniczna
77. Shakhgildian IV, Khukhlovich PA, Savin EA, Kuzin SN, Anan'ev VA, Sergeeva NA, Khasanova VA, Shostka GD, Vu Z, Vasilyev AN, Zliukowa LD, Khrapunowa IA, Kuribko SG, Osherovich AI, Malishev NA. Risk of infection with hepatitis B and C viruses of medical workers, patients in the hemodialysis ward, and vaccine prophylaxis of hepatitis B infection in these populations. *Vopr Virusol* 1994; 39: 226-229
78. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B Virus: Inactive carriers. *Virology* 2005; 2: 82
79. Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H, Yilmaz ME, Goral V. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in patients with chronic kidney disease in the predialysis stage at a university hospital in Turkey. *Intervirology* 2007; 50: 133-137

80. Snyderman DR, Bryan JA, London WT, Werner B, Bregman D, Blumberg BS, Gregg MB. Transmission of hepatitis B associated with hemodialysis: role of malfunction (blond leaks) in dialysis machines. *J Infect Dis* 1976; 134: 562-570
81. Sorkhi H, Roushan MR, Al Hashemi GH, Dooki MR, Bai S. Response to hepatitis B virus vaccination in haemodialysis patients with and without hepatitis C infection. *East Mediterr Health J* 2008; 14: 798-803
82. Spreafico M, Foglieni B, Raffaele L, Guarnori I, Berzuini A, Andreoletti M, Colli A, Prati D. Acute B hepatitis after transfusion of red blood cells from a donor with occult hepatitis B virus infection. Abstr. 259. *J. Hepatol.* 2010, 52 (Suppl. 1)
83. Steketee RW, Ziarnik ME, Davis JP. Seroresponse to hepatitis B vaccine in patients and staff of renal dialysis centers, Wisconsin. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 772-782
84. Stępień M, Czarkowski MP. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2008 roku. *Przegl Epidemiol* 2010; 64: 239-244
85. Su WJ, Ho MC, Ni YH, Chen HL, Hu RH, Wu YM, Chang MH, Lee PH. High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent de novo hepatitis B infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 203-208
86. Thanachartwet V, Phumratanaprapin W, Desakorn V, Sahassananda D, Wattanagoon Y, Chaiprasert A, Aimpun P, Supaporn T. Viral hepatitis infections among dialysis patients: Thailand registry report. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 399-405
87. Tokars JJ, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *ASAIO J* 1998; 44: 98-107
88. Trepo CG, Prince AM. Absence of complete homologous immunity in hepatitis B infection after massive exposure. *Ann Intern Med* 1976; 85: 427-430

89. Vladutiu DS, Cosa A, Neamtu A, State D, Braila M, Gherman M, Patiu IM, Dulau-Florea I. Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries: yellow spots on a blank map? *J Viral Hepat* 2000; 7: 313-319
90. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, Melzer JS, Roberts JP, Tomlanovich SJ, Vincenti F. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-234
91. Walker M, Szumuness W, Stevens C, Rubinstein P. Genetics of anti-HBs responsiveness. I. HLA-DR7 and non responsiveness to hepatitis vaccination. *Abstr. Transfusion* 1981; 21: 601
92. Watanabe H, Matsushita S, Kamikawaji N, Hirayama K, Okumura M, Sasazuki T. Immune suppression gene on HLA-Bw54-DR4-DRw53 haplotype controls nonresponsiveness in humans to hepatitis B surface antigen via CD8+ suppressor T cells. *Hum Immunol* 1988; 22: 9-17
93. Waters JA, Kennedy M, Voet P, Hauser P, Petre J, Carman W, Thomas HC. Loss of the common "A" determinant of hepatitis B surface antigen by a vaccine-induced escape mutant. *J Clin Invest* 1992; 90: 2543-2547
94. Yakaryilmaz F, Gurbuz OA, Guliter S, Mert A, Songur Y, Karakan T, Keles H. Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006; 28: 729-735
95. Yen-Xuan NT, Dieu-Hien PT, Nga CN, Crocè LS. Clinical and virological features of acute HBV-related hepatitis in southern Vietnam. *Ann Hepatol* 2006; 5: 92-96

96. Zayed BE, Eldin US, Elshaboni T. Prevalence of HCVAb and HBsAg in incident hemodialysis patients in suburban areas of Cairo, Egypt. Abstr. MO 490. World Congress of Nephrology 2011, Vancouver, Canada, 8-12.04.2011, wersja elektroniczna
97. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Aktualności dotyczące wirusowego zapalenia wątroby typu B. Abbott Voice. 2002; 3: 11-16

9. STRESZCZENIE

Podstawa badań

Rozpowszechnienie przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBc) jest większe u dłużej dializowanych pacjentów, natomiast brak jest danych pokazujących związek pomiędzy większym wskaźnikiem serokonwersji do pozytywnych anty-HBc a dłuższym leczeniem nerkozastępczym (RRT) w okresie poprzedzającym serokonwersję.

Cel badania

Celem pracy było zbadanie związku pomiędzy długością RRT a serokonwersją do pozytywnych anty-HBc.

Materiał i metody

Pojawianie się anty-HBc zbadano na grupie 425 pacjentów z negatywnymi anty-HBc i negatywnym antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg), leczonych powtarzaną hemodializą (IHD). Grupa I obejmowała pacjentów u, których pierwsze oznaczenie anty-HBc wykonano na 31 dni od pierwszej sesji IHD, a grupy II i III obejmowały pacjentów z okresem RRT odpowiednio < 3 lat lub ≥ 3 lat. Testy na obecność anty-HBc powtarzano co 6 - 12 miesięcy. Jako zmiennych przewidujących serokonwersję do pozytywnych anty-HBc użyto następujących danych: płeć, wiek, długość RRT, obecność w surowicy przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C i/lub kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C, aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i gamma-glutamylotransferazy, pełen zakres szczepień przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV) z rozwiniętym mianem

przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBs) > 10 IU/l, wywiad chorobowy w kierunku ostrego zapalenia wątroby oraz podstawowa choroba nerek.

Wyniki

W całej grupie było 15 serokonwersji do pozytywnych anti-HBc i jeden przypadek pozytywnego HBsAg *de novo*. Wskaźnik serokonwersji do pozytywnych anti-HBc wynosił 2,59 na 100 pacjento-lat w grupie I (n = 174), 2,12 na 100 pacjento-lat w grupie II (n = 170) i 2,44 na 100 pacjento-lat w grupie III (n = 80). Jedynym wskaźnikiem przewidującym serokonwersję u pacjentów z negatywnym HBsAg (n = 424) był brak pełnej serii szczepień przeciwko HBV z rozwiniętym mianem anti-HBs > 10 IU/l, utrzymującym się podczas badania ($\beta = 0,112$, $p = 0,04$).

Wniosek:

Wskaźnik serokonwersji do anti-HBc nie jest związany z długością RRT, lecz z nieskutecznością szczepień przeciwko HBV.

10. ABSTRACT

Background

Prevalence of total antibodies against core antigen of hepatitis B virus (anti-HBc) is greater in longer dialysed patients, but there are no data indicating a relationship between the higher seroconversion rate to anti-HBc positivity and longer renal replacement therapy (RRT) vintage prior to seroconversion.

Purpose of the study

Aim of the study was an evaluation of the association between RRT duration and seroconversion to anti-HBc positivity.

Subjects and Methods

An incidence of anti-HBc was evaluated in 425 anti-HBc negative and surface antigen of hepatitis B virus (HBsAg) negative intermittent haemodialysis (IHD) patients. Group I included patients who underwent first anti-HBc testing 31 days from first IHD session, and Group II or III included patients with RRT duration < 3 or ≥ 3 years, respectively. Anti-HBc testing was repeated every 6 - 12 months. Sex, age, RRT duration, serum testing for antibodies to hepatitis C virus and/or hepatitis C virus ribonucleic acid, activities of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and gamma-glutamyltransferase, full vaccination series against hepatitis B virus (HBV) with developed antibodies to surface antigen of hepatitis B virus (anti-HBs) titre > 10 IU/l, hepatitis history and underlying kidney diseases were used as independent variables predicting seroconversion to anti-HBc positivity.

Results

In the entire group, there were 15 seroconversions to positive anti-HBc and one case of HBsAg positivity *de novo*. Seroconversion rate to anti-HBc positivity was 2.59 episodes/100 patient-years in Group I (n = 174), 2.12 episodes/100 patient-years in Group II (n = 170) and 2.44 episodes/100 patient-years in Group III (n = 80). The only variable predicting seroconversion in HBsAg-negative patients (n = 424) was the lack of full vaccination series against HBV with developed anti-HBs titre > 10 IU/l maintained during the study (β - 0.112, p = 0.04).

Conclusion

Seroconversion rate to anti-HBc positivity is not related to duration of RRT but to ineffective vaccination against HBV.

11. SPIS ZAMIESZCZONYCH TABEL

- Tabela I. Demograficzne, kliniczne i laboratoryjne dane chorych zakwalifikowanych do badania (n = 425)..... str. 33
- Tabela II. Demograficzne, kliniczne i laboratoryjne dane hemodializowanych pacjentów z uwzględnieniem podziału na grupy wg czasu trwania leczenia nerkozastępczego do momentu rozpoczęcia badania..... str. 36
- Tabela III. Demograficzne, kliniczne i laboratoryjne parametry pacjentów pogrupowanych wg występowania serokonwersji do pozytywnych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B str. 42

12. SPIS ZAMIESZCZONYCH RYCIN

- Ryc. 1. Budowa wirusa zapalenia wątroby typu B według Cianciary i wsp. str. 6
- Ryc. 2. Występowanie antygenów i przeciwciał w surowicy w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B wg Szczeklika i wsp..... str. 8
- Ryc. 3. Występowanie antygenów i przeciwciał w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B wg Cianciary i wsp. str. 9
- Ryc. 4. Odsetek chorych z pozytywnym antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B wśród dializowanych w Polsce w latach 1987 - 2008 wg Rutkowskiego i wsp. str. 14
- Ryc. 5. Rozkład wskaźników serologicznych dotyczących wirusa zapalenia wątroby typu B wśród wszystkich pacjentów stacji dializ biorących udział w badaniu..... str. 30
- Ryc. 6. Rozkład wskaźników serologicznych i molekularnych dotyczących wirusa zapalenia wątroby typu C wśród wszystkich pacjentów stacji dializ biorących udział w badaniu str. 31
- Ryc. 7. Wskaźnik występowania serokonwersji do pozytywnych anti-HBc oraz pozytywnego HBsAg wśród chorych zakwalifikowanych do badania str. 34
- Ryc. 8. Porównanie struktury płci chorych w grupach I - III..... str. 37
- Ryc. 9. Cztery najczęstsze przyczyny schyłkowej niewydolności nerek w grupach I - III str. 38
- Ryc. 10. Porównanie skuteczności szczepienia przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B w grupach I - III..... str. 38
- Ryc. 11. Rozpowszechnienie przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C w grupach I - III str. 39

- Ryc. 12. Wykrywalność kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby
typu C w grupach I - III..... str. 39
- Ryc. 13. Wskaźnik serokonwersji do pozytywnych przeciwciał skierowanych
przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B
w grupach chorych I - III..... str. 40
- Ryc. 14. Porównanie skuteczności immunizacji przeciwko wirusowi zapalenia
wątroby typu B w grupie z serokonwersją i w grupie bez serokonwersji
do pozytywnych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi
rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B..... str. 41
- Ryc. 15. Podział pacjentów z serokonwersją do pozytywnych przeciwciał
przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B
(n = 15) według kryterium wytworzenia przeciwciał
skierowanych przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa
zapalenia wątroby typu B w mianie > 90 IU/l str. 43