

*Maria Gołębiowska\*\**, *Dorota Kardas-Sobantka\**, *Izabella Stryjewska\*\**,  
*Marek Grabowski\*\**, *Maria Wiktoria Mirecka\*\*\**

## CZY SZCZEPIENIE STANOWI OCHRONĘ DZIECKA MATKI NOSICIELKI HBs Ag PRZED ZAKAŻENIEM HBV?

\*Klinika Propedeutyki Pediatrii Instytutu Pediatrii AM w Łodzi

Kierownik: dr hab. n. med. *D. Chlebna-Sokół*

\*\*Poradnia Konsultacyjna Szczepień Ochronnych ZOZ Matki i Dziecka

Konsultant: prof. dr hab. n. med. *M. Gołębiowska*

\*\*\*Pracownia Diagnostyki Laboratoryjnej PSK Nr 4

Kierownik: dr n. przyr. *H. Witas*

*Celem pracy jest ocena stopnia zabezpieczenia dzieci matek nosicielek antygeny HBs przed zakażeniem HBV poprzez szczepienie ochronne. Badania wykonano u 52 dzieci, u których w 6 roku życia określono poziom anty-HBs oraz inne serologiczne markery zakażenia HBV i podano dawkę przypominającą szczepionki Engerix B. Stwierdzono, że zakażeniu HBV uległo 3 (5,8%) dzieci. Wśród pozostałych u 4 (8,2%) poziom anty-HBs wyniósł 10 mIU/ml, a u kolejnych 4 (8,2%) był niski (11 mIU/ml – 100 mIU/ml). Miesiąc po dawce przypominającej tylko jedno dziecko nie odpowiedziało na szczepienie. Uważamy, że po 5 latach od zakończenia szczepień w grupach ryzyka istnieje uzasadnienie do podania dawki przypominającej szczepionki.*

Prowadzone w naszym kraju badania epidemiologiczne wykazały, że w ostatnim dziesięcioleciu obniżyła się zapadalność na wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B) i w latach 1995 i 1996 wynosiła 23,4 i 16,7 na 100 000 mieszkańców (26).

To pozytywne zjawisko można wiązać z poprawą warunków sanitarnych w szpitalach, wprowadzeniem szczepień ochronnych w coraz liczniejszych grupach ryzyka, w tym objęciem szczepieniami wszystkich noworodków (15). W związku z powyższym w 1994 roku ze względów oszczędnościowych zrezygnowano z obowiązkowych badań ciężarnych na nosicielstwo antygeny HBs (HBsAg) zakładając, że szczepienie zabezpieczy dzieci przed zakażeniem HBV.

Nie ma do tej pory jednoznacznej opinii, że szczepienie wg schematu 0-1-2-12 bez immunizacji biernej, uchroni dziecko urodzone przez matkę nosicielkę antygeny HBs przed zakażeniem HBV. Brak również zdecydowanych ustaleń, czy i kiedy zastosować dawkę przypominającą szczepionki (booster). Niektórzy autorzy proponują podanie

dawki przypominającej po upływie 3–5 lat od zakończenia szczepienia (3, 7), inni uważają, że nie ma potrzeby stosowania dawki przypominającej przed upływem 5–8 (13, 16, 22), a nawet 10 lat (4, 25).

Wydaje się, że szczególnie problem w tym względzie stanowią dzieci z grup ryzyka, a wśród nich urodzone przez matki chore na wzvB lub będące nosicielkami antygenu HBs.

Celem pracy było określenie w jakim stopniu szczepienie ochronne przeciw wzv B według schematu 0–1–2–12 zabezpiecza dzieci urodzone przez matki nosicielki antygenu HBs przed zakażeniem HBV, jak przedstawia się poziom anti-HBs po 5 latach od szczepienia podstawowego oraz jaki stopień serokonwersji występuje u tych dzieci po podaniu dawki przypominającej.

### MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 52 dzieci (20 dziewczynek i 32 chłopców) matek, u których stwierdzono antygenem HBs przed zajściem w ciążę lub w czasie obowiązującego do 1994 roku badania kobiet ciężarnych (tab. I).

W większości badane dzieci były sztucznie żywione od urodzenia; jedynie 8 (15,4%) karmiono naturalnie przez okres 1–12 miesięcy (średnio 3,3 miesiąca) i żadne z nich nie uległo zakażeniu HBV (tab. II).

Pierwszą dawkę szczepionki EngerixB 10  $\mu$ g (SmithKline Beecham) 38 dzieci (73,1%) otrzymało w 1 dobie po urodzeniu, u pozostałych 14 (26,9%) szczepienie rozpoczęto z opóźnieniem, wynikającym najczęściej z przyczyn organizacyjnych.

Tabela I. Okres życia matki w którym stwierdzono HBsAg

Okres życia	Liczba matek	%
Przed zajściem w ciążę	14	26,9
W poprzedniej ciąży*	9	17,4
W ciąży z dzieckiem objętym badaniem*	27	51,9
Brak danych	2	3,8
Ogółem	52	100,0

\* Łącznie u 36 (69,3%) kobiet w związku z obowiązkowym do 1994 roku badaniem ciężarnych.

Tabela II. Sposób karmienia dzieci matek HBsAg (+) w okresie niemowlęcym

Sposób karmienia	Naturalnie	Sztucznie	brak danych	Ogółem
	liczba dzieci (%)	liczba dzieci (%)	liczba dzieci (%)	liczba dzieci (%)
Dzieci zakażone HBV	0	3 (5,7%)	–	3 (5,7%)
Dzieci nie zakażone HBV	8 (15,4%)	39 (75%)	2 (3,8%)	49 (94,3%)
Razem	8 (15,4%)	42 (80,6%)	2 (3,8%)	52 (100%)

U 48 (92,3%) dzieci szczepienie zrealizowano zgodnie z przyjętym schematem 0-1-2-12, a jedynie czworo (7,7%) otrzymało 3 dawki. U żadnego z dzieci nie zastosowano po urodzeniu hiperimmunizowanej immunoglobuliny (HBIG).

Po 5 latach od zakończenia szczepień (wiek dzieci od 4,6 do 6,3, średnio  $5,7 \pm 0,7$  lat) określono w surowicy poziom anty-HBs oraz inne wskaźniki zakażenia HBV (HBsAg i HBeAg, anty-HBc, anty-HBe), a ponadto anty-HCV. Powyższe badania wykonano metodą immunoenzymatyczną z wykorzystaniem mikrocząstek (MEIA) zgodnie z instrukcją producenta (test IMx-AUSAB, Abbott Laboratories). Określono również w surowicy wartość AlAT.

Wszystkim dzieciom, z wyjątkiem zakażonych HBV, podano dawkę przypominającą (booster) szczepionki i po 4-6 tygodniach powtórnie oznaczono poziom anty-HBs. Uzyskano zgodę Komisji Etycznej na wykonanie badań oraz zgodę rodziców na udział dziecka w badaniu.

Do analizy statystycznej posłużono się programem komputerowym Statistica. Ponieważ serie wyników poziomu anty-HBs w surowicy nie miały rozkładu normalnego do ich porównania zastosowano test nieparametryczny Wilcoxon; wyliczono również współczynniki korelacji. Za istotne statystycznie przyjęto różnice przy  $p < 0,05$ .

## WYNIKI BADAŃ

Spośród 52 zbadanych dzieci, 3 (5,8%) uległo zakażeniu HBV. Nie stwierdzono u nich zaburzeń w odporności humoralnej i komórkowej (Badania wykonane w Zakładzie Immunologii Klinicznej Instytutu - Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Madaliński).

Wyniki badań serologicznych dzieci zakażonych, realizację szczepień oraz warunki środowiskowe przedstawia tabela III.

Wśród 49 dzieci, które nie uległy zakażeniu, u czworga (8,2%) stwierdzono po 5 latach od szczepienia podstawowego wartości anty-HBs  $< 10$  mIU/ml, a u kolejnych czworga (8,2%) wartości niskie (11-100 mIU/ml). Umiarkowane poziomy przeciwciał (101-1000 mIU/ml) utrzymywały się u 29 (59,2%), a wysokie i bardzo wysokie ( $> 1000$  mIU/ml) u 9 (18,3%) dzieci.

Po 4-6 tygodniach od podania dawki przypominającej, jedynie u jednego dziecka (2,0%) stwierdzono brak odpowiedzi na szczepienie, u 2 (4,1%) poziomy umiarkowane (233 i 484 mIU/ml), u pozostałych 46 (93,9%) dzieci poziomy wysokie i bardzo wysokie. Przyrost poziomu przeciwciał po dawce przypominającej był wysoce istotny statystycznie ( $p < 0,000001$ ). Zaobserwowano również, że dzieci, u których po 5 latach od wykonanego szczepienia utrzymywał się wyższy poziom przeciwciał, odpowiadały wyższym poziomem po podaniu dawki przypominającej, ale zależność ta nie wykazała ścisłej korelacji liniowej (tab. IV).

*Opis dziecka, które nie odpowiedziało na szczepienie podstawowe.*

*Chłopiec Ł. K. urodzony z  $C_2P_2$  z masą ciała 2950 g, Apgar 8/8. Obecność antygeny HBs stwierdzono u matki w czasie poprzedniej ciąży. W 1 dobie po urodzeniu rozpoczęto u dziecka szczepienie przeciw wzwb, kolejne dawki szczepionki otrzymał po skończeniu*

Tabela III. Dane charakteryzujące dzieci, które uległy zakażeniu HBV

Dziecko	S.M.	J.P.	F.P.
pleć	dziewczynka	chłopiec	chłopiec
kolejność ciąży/porodu	C <sub>2</sub> P <sub>2</sub>	C <sub>1</sub> P <sub>1</sub>	C <sub>2</sub> P <sub>2</sub>
kiedy stwierdzono HBsAg u matki	w tej ciąży	przed ciążą	w poprzedniej ciąży
masa urodzeniowa (g)	3 650	2 900	2 200
punkcja wg Apgar	9/9	9/9	7/7
stan zdrowia po urodzeniu	hospitalizacja	zdrowy	zdrowy
karmienie naturalne	nie	nie	nie
<b>Realizacja szczepienia przeciwko wzwb</b>			
pierwsza dawka EngerixB (dość życia)	1	4	1
kolejne dawki szczepionki (miesiąc życia)	3, 5, 12	1, 2, 12	1, 3, 12
<b>Wyniki badań serologicznych w 5 roku życia</b>			
HBsAg	dodatni (++++)	dodatni (++++)	
HBeAg	nie wykryto	nie wykryto	
anty-HBc	dodatni (++++)	dodatni (++++)	dodatni (++++)
anty-HBs (mIU/ml)	6	nie wykryto	121 000
anty-HBe	dodatni (++++)	dodatni (++++)	
anty-HCV	nie wykryto	nie wykryto	nie wykryto
ALAT (j.m.)	47	17	15
<b>Warunki socjalno-bytowe</b>			
mieszkanie (m <sup>2</sup> )	34	51	20
liczba domowników	3	4	4
łazienka, bieżąca woda	tak	tak	nie

Tabela IV. Poziom przeciwciał anty-HBs u dzieci matek HBs Ag (+) po 5 latach od szczepienia podstawowego oraz po dawce przypominającej (booster)

Zakres poziomu anty-HBs (mIU/ml)	Liczba dzieci (%)	Poziom anty-HBs (mIU/ml)			
		szczepienie			
		podstawowe		przypominające	
		mediana	25-75 centyl	mediana	25-75 centyl
0-10	4 (8,2)	3,5	0-6,9	1 307,5	471,8-2 515,0
11-100	4 (8,2)	43,5	36,5-59,0	16 418,5	11 890,3-17 666,0
101-1000	29 (59,2)	290,0	179,0-569,0	23 897,8	9 532,0-103 334,0
> 1000	9 (18,3)	8 470,0	2 602,0-26 717,0	33 344,1	9 075,0-121 000,0
brak danych	3 (6,1)	-	-	2 602,0	1 543,0-12 630,0
Ogółem	49 (100,0)	298,5	161,3-765,0	2 105,4	4 102,0-109 299,0

1, 2 i 12 miesiąca życia. Żywność sztucznie, rozwijał się prawidłowo, nie chorował; 5-osobowa rodzina zajmuje małe (15 m<sup>2</sup>) mieszkanie bez wygod, chłopiec śpi z matką.

W 6 roku życia nie wykryto przeciwciał *anty-HBs, anty-HBc, anty-HBe* oraz antygen *HBs* i *HBe*, *AlAT* poziom wyniósł 12 j. Po dawce przypominającej *Engerix B* (10 µg) poziom przeciwciał wzrósł do wartości 9 mIU/ml. Podano następną dawkę (20 µg) przypominającą szczepionki, po której poziom przeciwciał podniósł się do wartości 24 mIU/ml.

W badanej grupie 52 dzieci matek *HBsAg (+)* tylko u jednego dziecka (1,9%) wykryto przeciwciała *anty-HCV*. Po 5 latach od szczepienia podstawowego przeciw *wzw B* stwierdzono u niego poziom *anty-HBs* 1573 mIU/ml, który po dawce przypominającej zwiększył się do wartości 1 682 mIU/ml; poziom *AlAT* był w granicach normy (18 j).

### OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ I Dyskusja

Uzyskane przez nas wyniki badań wykazały, że 3 (5,8%) dzieci matek nosicielek antygeny *HBs*, pomimo szczepienia przeciw *wzw B* uległo zakażeniu, w tym 2 jest nosicielami antygeny *HBs*, a jedno przebyło zakażenie i ma wysoki poziom *anty-HBs*.

Nie można ustalić, czy do zakażenia u tych dzieci doszło drogą wertykalną (od matki w czasie ciąży lub porodu) czy drogą horyzontalną (w kontaktach rodzinnych lub ze służbą zdrowia). Jedno z dzieci zakażonych *HBV* po urodzeniu było hospitalizowane z powodu zapalenia płuc, co zwiększa bardzo ryzyko zakażenia (2, 6).

Do chwili obecnej trudno jest zdecydowanie udowodnić drogę zakażenia matka-dziecko. Uważa się, że najczęściej dochodzi do zakażenia w okresie porodowym, natomiast droga przez łożysko brana jest pod uwagę, gdy matka choruje na *wzw B* w ostatnich tygodniach ciąży. Uważa się również, że do zakażenia może dojść przez pokarm kobiecy (14, 18, 19). Wśród badanych przez nas dzieci tylko troje (5,7%) było karmionych naturalnie i żadne z nich nie uległo zakażeniu (tab. I). Przy udowodnionym zakażeniu *HBV* ciężarnej, proponuje się prowadzić u noworodka profilaktykę bierno-czynną, co stwarza możliwość karmienia piersią (1).

Ze względu na to, że badania nasze są retrospektywne, opieraliśmy się tylko na wywiadach dotyczących wyników badań antygeny *HBs* u matek. Wskazują one, że aż u 36/52 matek (69,3%), antygen *HBs* wykryto w czasie obowiązkowego badania ciężarnej (tab. III).

W większości prac w surowicy kobiet *HBsAg (+)* oznaczano również antygen *HBe*, którego obecność wskazuje na czynny proces chorobowy. Dzieci matek, u których stwierdzono oba te antygeny otrzymywały w 1 dobie po urodzeniu immunoglobulinę *HBG* oraz szczepionkę przeciwko *wzw B* (14, 21). Taki sposób postępowania pozwolił u ponad 85% dzieci zapobiec zakażeniu (8, 21). W realizowaniu szczepień stosowano najczęściej schematy 0-1-6 lub 0-1-2-12. Wyższy stopień serokonwersji uzyskiwano po dawce czterokrotnej (5).

Niektórzy autorzy uważają, że po zakończeniu szczepienia u dzieci z grup ryzyka, zwłaszcza u noworodków matek nosicielek *HBsAg* i *HBeAg*, powinno się oznaczać poziom *anty-HBs* (9, 10, 11, 12, 24). Takie postępowanie pozwala wyłonić dzieci nie odpowiadające na szczepienie lub odpowiadające niskim poziomem przeciwciał. Przy

braku poziomu ochronnego, poleca się podwoić dawkę szczepionki lub zmienić na szczepionkę trzeciej generacji zawierającą antygeny S, preS1 i preS2. Należy również ocenić dystrybucję subpopulacji limfocytów krwi obwodowej, aby wykluczyć przyczynę immunologiczną braku reakcji na szczepienie; powinno się także brać pod uwagę uwarunkowania genetyczne braku odpowiedzi (17, 24).

Tylko u jednego chłopca wśród dzieci niezakażonych HBV stwierdziliśmy brak przeciwciał anti-HBs po 5 latach od szczepienia. Nawet po powtórnej, podwojonej dawce przypominającej (20 µg) uzyskany poziom przeciwciał był niski (24 mIU/ml). Nie można wykluczyć, że należy on do grupy genetycznie uwarunkowanych "non responders" lub został zakażony przez matkę wirusem, który uległ mutacji (20). Stan serologiczny tego dziecka wymaga dalszej obserwacji.

Pozostałe 48 dzieci po dawce przypominającej podanej po 5 latach od zakończenia szczepienia odpowiedziały wysokim poziomem przeciwciał anti-HBs – GMT 2105,4 mIU/ml (tab. IV), co potwierdza spostrzeżenia innych autorów (12).

Reasumując należy stwierdzić, że u dzieci z grup ryzyka istnieje potrzeba kontrolowania stopnia serokonwersji w czasie i/lub po zakończonym szczepieniu przeciw wzv B (9, 11). Przy braku możliwości oznaczenia pełnego statusu immunologicznego, włącznie z poszukiwaniem wirusów metodą PCR we krwi i monocytach kobiet ciężarnych (23), bezpieczniej jest stosować po 5 latach dawkę przypominającą (3, 7).

#### WNIOSKI

1. Zakażeniu HBV uległo 5,8% dzieci, matek HBs Ag(+) szczepionych przeciw wzv B (schemat 0-1-2-12, bez podania HBIG).
2. U 91,8% dzieci matek HBsAg(+) po 5 latach od zakończenia szczepienia stwierdzono poziom anti-HBs > 10 mIU/ml
3. Dzieci matek nosicielek HBsAg należy zaliczyć do grupy ryzyka, co upoważnia do podania dawki przypominającej po 5 latach od szczepienia podstawowego.

*M. Gołębiowska, D. Kadras-Sobantka, I. Stryjewska, M. Grabowski, M.W. Mirecka*

#### DOES VACCINATION PROTECT A CHILD OF A HBs Ag CARRIER MOTHER AGAINST HBV INFECTION?

#### SUMMARY

The aim of the study was to determine the degree of protection provided to the children born from HBs antigen carrying mothers, by vaccination administered according to the 0-1-2-12 scheme (Engerix B, SmithKline Beecham) as well as the level of HBs antibodies after a booster dose given 5 years later.

The examination was conducted in 52 children. The level of HBs antibodies as well as the remaining serological markers of HBV infection were assessed at the age of 6. Four to six months after booster dose administration the level of HBs antibodies was assessed again. The markers of HBV infection were determined with the IMx-AUSAB test (Abbott Laboratories). After 5 years from the vaccination, 3 (5,8%) children were found infected with HBV; the performed assessment of their immune system did not reveal any significant compromise.

Values of anti-HBs <10 mIU/ml were found in 4 (8,2%) of 49 infection-free children and low levels (11–100 mIU/ml) in other 4 (8,2%) children, moderate (101–1000 mIU/ml) in 29 (55,8%), and very high (> 1000 mIU/ml) in 9 (17,3%).

Four to six weeks after a booster dose, only one child did not respond to the vaccination. High levels of anti-HBs antibodies were obtained in the rest of the children.

In our opinion there is a justified need to administer a booster dose 5 years after completing the vaccination in the risk group children.

## PIŚMIENNICTWO

1. Beranatowska-Matuszkiewicz E, Socha J, Gajewska E i in. Szczepienia ochronne u przedwześnie urodzonych i donoszonych noworodków. *Ped Pol* 1995, 70: 759–763.
2. Chlebna-Sokół D, Ligenza I, Krajewski P. Analiza czynników sprzyjających zakażeniom HBV i HCV u dzieci przedwześnie urodzonych. *Przeg Epidemiol* 1997, 51: 239–246.
3. Coursaget P, Chotard J, Vincelot P i in. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal) *Lancet* 1986, 1143–1144.
4. Fujisawa T, Onoue M, Inui A i in. Serial changes in titers of antibody to hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996, 23: 270–274.
5. Gładysz A, Inglot M, Knysz B. Profilaktyka swoista zakażenia wirusem B zapalenia wątroby w grupach zwiększonego ryzyka. *Hepatoł Pol* 1994, 1: 27–33.
6. Gołębiowska M, Chlebna-Sokół D, Sabanty W. Zakażenia szpitalne wirusem zapalenia wątroby typu B i/lub C u wcześniaków hospitalizowanych z powodu stanów zagrożenia życia. *Materiały Naukowe XIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Poznań 1994*, 385–388.
7. Gonzales ML, Gonzales JB, Salva F i in. A 7-year follow-up of newborns vaccinated against hepatitis B. *Vaccin* 1993, 11: 1033–1036.
8. Grosheide PM, Klokman-Houweling JM, Conyn-van Spaendonck MAE i in. Programme for preventing perinatal hepatitis B infection through screening of pregnant women and immunisation of infants of infected mothers in the Netherlands, 1989–92. *BMJ* 1995, 311: 1200–1202.
9. Grzesiowski P, Tańska A, Sieniawska M. Wpływ wielkości dawki szczepionki na bezpośrednie wyniki szczepień przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dzieci z zespołem nerczycowym. *Ped Pol* 1995, 70: 25–28.
10. Hall C, Chensey PJ, Gromisch DS. i in. Update on timing of hepatitis B vaccination for premature infants and for children with lapsed immunization – Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1994, 94: 403–404.
11. Jackowska T, Rokicka-Milewska R, Madaliński K i in. Szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dzieci z przewlekłymi chorobami krwi leczonych immunosupresyjnie. *Przeg Epidemiol* 1997, 51: 255–265.
12. Juszczyk J, Baralkiewicz G. Odległe wyniki szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B przy użyciu rekombinowanej szczepionki Engerix B. *Przeg Epidemiol* 1992, 4: 271–279.
13. Lee P-I, Lee C-Y, Huang L-M i in. Long term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis Be antigen. *J Pediatr* 1995, 126: 716–721.
14. Loch T, Brzosko WJ, Cianciara J i in. Wstępna ocena skuteczności swoistej immunoglobuliny anti-HBs w profilaktyce zakażeń wirusem hepatitis B u dzieci urodzonych z matek nosicielek HBsAg. *Pol Tyg Lek* 1984, 39: 649–652.
15. Magdzik W, Gałązka A. Zakażenia wirusem HBV w placówkach służby zdrowia w Polsce i ich zapobieganie. *Przeg Epidemiol* 1997, 51: 225–228

16. Marion SA, Tomm Pastore M, Li DW i in. Long-term follow-up of hepatitis B Vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 1994, 140: 734–746.
17. Michalska Z, Smiatacz T, Dzierbicki A i in. Ocena niektórych mechanizmów odpowiedzi komórkowej i humoralnej u dzieci nieskutecznie szczepionych przeciw HBV szczepionką Engerix B. *Materiały Naukowe XIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Poznań 1994*, 209–211.
18. Mirecka MW. Pionowe przekazywanie zakażenia HBV noworodkom urodzonym z matek nosicielek antygeny powierzchniowego (HBsAg). *Przeg Ped* 1986, 16: 228–233.
19. Mirecka MW. Serologiczne wskaźniki zakażenia HBV w surowicach dzieci urodzonych z matek nosicielek HBsAg na terenie m. Łodzi. *Przeg Ped* 1986, 16: 257–267.
20. Ni F, Fang D, Gan R i in. A new immune escape mutant of hepatitis B virus with an Asp to Ala substitution in aa144 of the envelope major protein. *Res Virol* 1995, 146: 397–407.
21. Poovorawan Y, Sanpavart S, Pongpunlert W i in. Protective efficacy of recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen – positive mothers. *J Am Med Assoc* 1989, 261: 3278–3281.
22. Resti M, Azzari C, Rossi ME i in. Five-year follow-up of vaccination against hepatitis B virus in newborns vaccinated with a reduced number of doses. *Vaccine* 1991, 9: 15–18.
23. Shimizu H, Mitsuda T, Fujita S i in. Parental hepatitis B virus infection caused by anti hepatitis Be positive maternal mononuclear cells. *Arch Dis Child* 1991, 66: 718–721.
24. Stachowski J, Maciejewski J. Teoretyczne podstawy upośledzonej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Ped. Praktyczna* 1994, 2: 379–404.
25. Stevens C E, Toy PT, Taylor PE i in. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992, 90: 170–173.
26. Szata W. Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZWB) w 1995 roku, *Przeg Epidemiol* 1997, 51: 129–133.

Adres autora:

Prof. dr Maria Gołębiowska

Klinika Propedeutyki Pediatrii Instytutu Pediatrii AM w Łodzi

ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź, tel. 656-78-00, fax 656-18-74