

Kazimierz Madaliński^{1,2}

PRZETRWANIE ODPORNOŚCI PO SZCZEPIENIACH PRZECIW WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B

¹ Zakład Immunopatologii Państwowego Zakładu Higieny
w Warszawie

² Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej,
Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

W artykule omówiono rodzaje szczepionek (w tym preparaty zawierające S+preS1+preS2), schematy szczepień oraz ich efekty. Przedstawiono możliwe przyczyny braku odpowiedzi na szczepionkę - zarówno techniczne, jak wynikające z upośledzenia odporności i konfiguracji immunogenetycznej osoby szczepionej. Porównano przetrwanie odpowiedzi przeciwciał po zakażeniu naturalnym i po szczepieniach. Istotnym elementem jest przytoczenie stanowiska Grupy Europejskiej (Consensus Committee) co do możliwości przetrwania odpowiedzi komórkowej po szczepieniach przez okres co najmniej 15 lat.

Słowa kluczowe: szczepionki przeciw wzv B, przetrwanie odpowiedzi po zakażeniu naturalnym, obniżona odpowiedź, poszczepienna odpowiedź komórkowa

Key words: anti-hepatitis B vaccines, post natural infection and postvaccination response, hyporeactivity, persistence of cellular immunity

WSTĘP

Do zakażenia HBV dojść może przez przetoczenie zakażonej krwi i preparatów krwiopochodnych; zakażenie HBV szerzyć się może drogą wertykalną, od zakażonej matki do płodu w czasie ciąży, perinatalną i postnatalną do noworodka w czasie akcji porodowej i w okresie okołoporodowym; może szerzyć się ponadto drogą horyzontalną poprzez kontakty seksualne osoby zakażonej i niezakażonej (hetero- i homoseksualne). Nie można wykluczyć przenoszenia HBV poprzez zanieczyszczone przedmioty, np. higieny osobistej. Markery zakażenia HBV wykazano u 40% członków rodzin nosicieli HBV.

Zachorowania na wzv B w Polsce są zgłaszane i rejestrowane od roku 1979. Na początku lat 80. zapadalność na wzv B była w naszym kraju wysoka i wynosiła ~ 45,1/100 000 mieszkańców. Okazało się, iż ponad 60% zakażeń HBV jest uznanych za tzw. zakażenia szpitalne. Powszechne wprowadzenie sprzętu jednorazowego użycia i poprawa sterylizacji narzędzi szpitalnych zaczęły powoli spełniać pokładane oczeki-

wania. Dalszą redukcję zachorowań przyniosły masowe szczepienia ochronne. Zapadalność na wzv B wynosiła w roku 1993 34,6, w 1999 dużo mniej, bo 9,1, a w 2001 - już tylko 5,9/100 000 mieszkańców. Należy jednak zwrócić uwagę, iż zapadalność na wzv B jest u nas nadal wyższa aniżeli w rozwiniętych krajach, również naszej części Europy (1). Trudno jest natomiast zapewnić właściwą ochronę przed zakażeniem HBV pacjentom z chorobami nowotworowymi, przewlekłą niewydolnością nerek, chorym oczekującym na przeszczepy narządów, a więc osobom charakteryzującym się osłabieniem układu odpornościowego.

Pomimo spadku zapadalności na wzv B dzięki skutecznemu zastosowaniu szczepień, ciągle występują nowe wyzwania. Efektywność dotychczasowego programu szczepień może zostać zakłócona. Pojawiły się mutacje determinanty 'a' HBsAg, zdolne do uniknięcia zarówno wykrywania, jak i odpowiedzi na szczepienia (2, 3). Jednak właśnie powszechne zastosowanie szczepień przyspieszyło gromadzenie się mutacji determinanty 'a' u dzieci szczepionych; mutacje te zawierają zmiany aminokwasów istotne dla procesu unikania odpowiedzi odpornościowej. Przykładem takiej mutacji jest G145R, opisana w Singapurze.

SZCZEPIONKI I SZCZEPIENIA PRZECIW WZV B

Na świecie stosowane są trzy rodzaje szczepionek przeciw wzv B: a) plazmatyczne, sporządzone z osocza bezobjawowych nosicieli, b) rekombinowane - najpowszechniej używane i c) tzw. szczepionki trzeciej generacji zawierające, oprócz antygeny powierzchniowego S, regiony preS1 i preS2. W Polsce zarejestrowane są dwie szczepionki plazmatyczne: Vaccin Hevac B, produkcji francuskiej firmy Pasteur Merieux, Heptavac lub HB-Vax, produkcji Merck Sharp Dohme (USA). Jest także zarejestrowanych co najmniej pięć szczepionek rekombinowanych: Engerix B, produkcji amerykańsko-belgijskiej firmy GlaxoSmithKline (dawniej: SmithKline Beecham) - dawki 10 i 20 µg, Gen-H-B-Vax, produkcji Merck Sharp Dohme - dawki 2,5, 5,0 i 10 µg; GenHevac B, produkcji francuskiej firmy Pasteur Merieux - dawka 20 µg; Euvax B, produkcji koreańskiej - dawki 10 µg i 20 µg, dystrybucja Aventis Pasteur; Hepavax-Gene, produkcji koreańskiej firmy GreenCross Vaccine - dawki 10 µg i 20 µg (4, oraz informacje firmowe). Jednak, na świecie dostępne są już także szczepionki trzeciej generacji, zawierające antygen S oraz peptydy preS1+preS2: Bio-Hep-B firmy Biotechnology General, Izrael; Hepa Gene 3 - Exogene/Hexal Biotech, Niemcy oraz Hepacare firmy Medeva, Anglia - dotychczas niezarejestrowane w Polsce.

Wszystkie zarejestrowane w naszym kraju szczepionki przeciw wzv B zawierają w swoim składzie antygen powierzchniowy HBV, ale różnią się zawartością tego antygeny w pojedynczej dawce szczepionki: Engerix B występuje w dawce 10 µg dla dzieci, 20 µg dla dorosłych i 40 µg dla osób poddawanych hemodializom, natomiast HB Vax II odpowiednio w dawkach 5, 10 oraz 40 µg.

Cele szczepień przeciw wzv B są następujące: 1) pobudzenie elementów układu odpornościowego chroniących przed zakażeniem, 2) wytworzenie mechanizmów wczesnej neutralizacji HBV - zapobieganie wniknięciu wirusa do wnętrza hepatocytu.

Zasadniczy schemat szczepienia zarówno dzieci, jak i dorosłych obejmuje cykl: 0, 1, 6 miesięcy. *Szczepienie pierwotne* - to 0 i 1 miesiąc, zaś w 6 miesiącu - *dawka uzupełniająca*. Dla uzyskania szybkiej odpowiedzi na szczepienie stosować można schemat:

0, 1, 2, 12 miesięcy. W wyjątkowych przypadkach, gdy wymagane jest szczególnie szybkie uzyskanie zabezpieczenia przed zakażeniem HBV (osoby udające się w rejony endemiczne, pacjenci przed zabiegami operacyjnymi) można stosować tzw. przyspieszony schemat szczepień: 0, 7, 21 dni, 12 miesięcy (5). Potwierdzono skuteczność tego schematu przy zastosowaniu szczepionki zawierającej dużą dawkę antygeny HBs wykazując, że już w 21 dniu po pierwszej dawce szczepionki w surowicy krwi osoby szczepionej wykrywa się przeciwciała anti-HBs powyżej miana ochronnego (>10 IU/L), a poziom tych przeciwciał utrzymuje się w granicach mian ochronnych także w późniejszych miesiącach. Zbliżony schemat szczepień (0, 10, 20 dni) zastosowano także w naszym kraju, uzyskując 84% seroprotekcji już po szczepieniu podstawowym (6).

Specjalnego dawkowania wymagają osoby ze szczególnymi zaburzeniami odporności. Stosuje się u nich zwykle podwójną dawkę szczepionki, wg schematu szczepień 0, 1, 2, 6 miesięcy. Zalecenia dawkowania szczepionki u dzieci i dorosłych z zaburzeniami odporności przedstawiono w tabeli I. Należy pamiętać, iż u tych dzieci i dorosłych należy również podawać swoistą immunoglobulinę anti-HBs (produkowaną w Polsce z inicjatywy Prof. H. Seyfriedowej) w średniej dawce 0,06 ml/kg mc. (7), lub 0,12 - 0,2 ml/kg mc. (7a). Ważne jest również, aby osoby z innymi zapalnymi chorobami wątroby, np. przewlekłym wzv C były zaszczepione przeciw wzv B, tak by uniknąć zaostrzenia choroby (Cooksley G., doniesienie ustne).

Tabela I. Choroby i stany, w których dzieci i dorośli powinni otrzymać podwójne dawki szczepionki

Table I. Immunocompromised children and adults with higher risk of infection, whom double dose of vaccine should be administered

- Białaczki i chłoniaki
- Inne choroby limfoproliferacyjne
- Nowotwory lite
- Inne choroby wymagające przeszczepu szpiku (np. anemia aplastyczna)
- Przewlekła niewydolność nerek
- Schyłkowa niewydolność nerek
- Zespół nercycowy
- Osoby po przeszczepie nerki
- Choroba trzewna glutenoależna

Obecnie strategia szczepień ochronnych przeciw wzv B uwzględnia grupę 14-latków. Jest to podyktowane koniecznością zamknięcia cyklu szczepień w wieku rozwojowym, gdy dzieci szczepione najwcześniej osiągną wiek 14 lat.

Szczepionki przeciw wzv B powinny być podawane głęboko domięśniowo, u noworodków w przednio-boczną część uda, u wszystkich pozostałych w mięsień naramienny. Dla uniknięcia błędów technicznych - przytaczam zalecane długości igieł, dostosowane do wieku i wagi osoby szczepionej (częściowo wg 8; tabela II). Zbyt płytkie podanie, np. w tkankę podskórną lub tłuszczową, może być przyczyną osłabienia odpowiedzi poszczepiennej.

Tabela II. Długości igieł strzykawki do szczepień noworodków, dzieci i młodzieży oraz dorosłych w zależności od płci i masy ciała (częściowo wg 8)

Table II. Lengths of needles for vaccination of newborns, children and adults depending on their gender and body weight (partly according to 8)

	Masa ciała	Długość igły
Noworodki		16 mm
Niemowlęta i dzieci		22-25 mm
Dorośli		
Mężczyźni	70-100 kg	22-25 mm
Mężczyźni	≥ 100 kg	25-38 mm
Kobiety	≤ 70 kg	25 mm
Kobiety	70-100 kg	38 mm
Kobiety	> 100 kg	51 mm

Obniżona odpowiedź na szczepionkę

Zjawisko hiporeaktywności czy braku reaktywności na szczepionkę przeciw wzv B jest nie do końca poznane. Grupa nieodpowiadających (ang.: *nonresponders*, NR), tj. ok. 1-3% populacji, może stanowić naturalny model do takich studiów. Badając nieodpowiadających spośród chorych dializowanych stwierdzono, że wśród operujących mechanizmów można wyróżnić defekty funkcji monocytów i limfocytów CD4⁺. W zakresie monocytów zaobserwowano defekt wiązania i wchłaniania antygeny powierzchniowego wzv B, obniżenie ekspresji cząsteczek kostymulacyjnych (ICAM-1, HLA-DRIa) oraz obniżenie syntezy kostymulacyjnych cytokin - IL-1(β), IL-6 (9).

W zakresie limfocytów T CD4⁺ zauważono niską ekspresję kompleksu TCR/CD3 w sensie gęstości receptorów, obniżoną syntezę cytokin szeregu Th1 (IL-2 oraz IFN- γ) oraz podwyższoną syntezę cytokin linii Th2 (IL-10). Zwrócono uwagę, że stosunkowo mniejsza intensywność zaburzeń immunologicznych, zwłaszcza jeśli chodzi o rozpoznanie i prezentację antygeny, dotyczy osób młodych - z czynną grasnicą. Z drugiej strony, określenie „rozszerzonego haplotypu” HLA klasy I i II (A1, B8, DR3, DQ2) oraz III - jako osobniczej konfiguracji immunogenetycznej - może służyć jako marker prognostyczny obniżonej reakcji na szczepionkę wzv B (9).

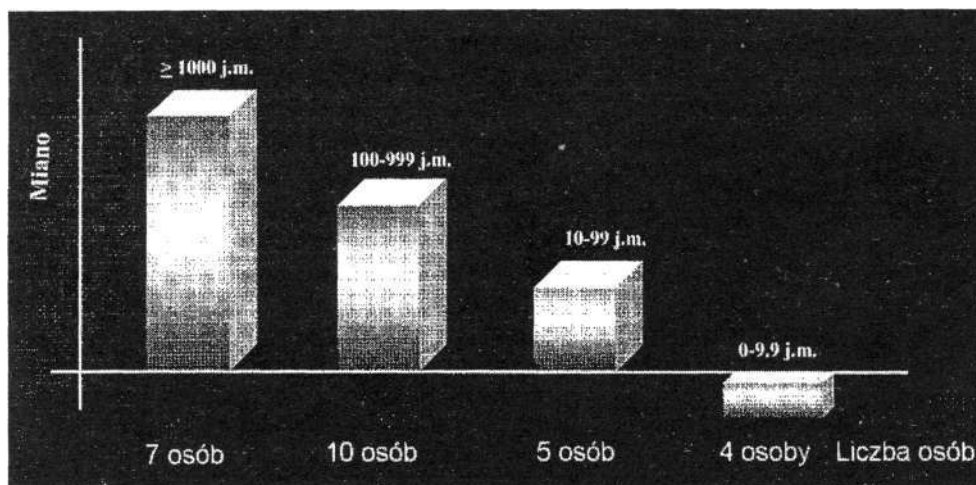
W latach 90. wytworzono szczepionki 3. generacji, obejmujące całą powierzchnię wirusa, a nie tylko ~85%. Ta grupa szczepionek jest w stanie - po pierwsze - wywołać równie efektywną odpowiedź odpornościową po 2 dawkach (0, 1 mies.), jak standardowe szczepionki rekombinowane po 3 dawkach (0, 1, 6 mies.). W badaniach własnych udowodniono, że szczepionka Bio-Hep-B może wywołać seroprotekcję u 100% dzieci, już po 2 dawkach (10). Po drugie - szczepionka 3. generacji jest w stanie wywołać znamienne wyższą odpowiedź u osób > 40 roku życia, otyłych, palących i płci męskiej, co zwykle łączy się z ryzykiem bardzo obniżonej reakcji na szczepionkę. W kolejnych badaniach wykazano - po trzecie - że aż 75% pracowników ochrony zdrowia (z ogólnej liczby 925), którzy poprzednio nie odpowiedzieli na szczepionkę zawierającą tylko powierzchniowy antygen S, już po jednej dawce Hepacare zareagowało wytworzeniem ochronnego miana przeciwciał (11). Tak więc, użycie szczepionki 3. generacji pozwala w wielu przypadkach przełamać brak reaktywności na konwencjonalną szczepionkę

wzv B. Fakt, że nie udaje się przełamać braku reaktywności we wszystkich przypadkach, odzwierciedla trafność badań nad antygenami zgodności tkankowej - HLA.

Pewne rezerwy podniesienia immunogenności tkwią jeszcze w użyciu silniejszych adjuwantów do szczepień, jak MF-59 i QS21, zamiast dotychczas stosowanego wodorotlenku glinu.

Przetrwanie przeciwciał po zakażeniu naturalnym

Wydawało się interesujące jak długo trwa odporność po naturalnym przechorowaniu wirusowego zapalenia wątroby B. W badaniach przeprowadzonych w Instytucie-Centrum Zdrowia Dziecka określono przetrwanie przeciwciał u 70 osób po naturalnym zakażeniu. Byli to pracownicy ochrony zdrowia zatrudnieni w szpitalu - w znacznej większości pielęgniarki. Z całej grupy, ok. 60 osób przeżyło naturalne ostre zakażenie wzv B co najmniej przed 10 laty. Wyniki oznaczeń przeciwciał anti-HBs (Axsym, Abbott) u dostępnych do badań 26 osób w czasie > 15 lat od zakażenia przedstawiono na rycinie 1. Po tym okresie 22 osoby (85%) miały przeciwciała na poziomie wartości ochronnych. Pozostałe 4 osoby (15%) wykazały wartość przeciwciał w zakresie 0 - 9,9 IU/L, czyli poniżej teoretycznej granicy zabezpieczenia. Jednakże, uwzględniając dotychczasowy kontakt układu odpornościowego z wirusem wzv B oraz istnienie komórek pamięci, osoby te są ciągle zabezpieczone przed zakażeniem.



Ryc. 1. Poziom przeciwciał anti-HBs u 26 osób po 15 latach od epizodu ostrego wzv B
Fig. 1. Level of anti-HBs antibodies in 26 persons at 15 years post acute hepatitis B

Okres przetrwania przeciwciał po zakażeniu naturalnym jest dłuższy niż po uodpornieniu, na co już zwrócono uwagę, obserwując inne choroby zakaźne.

PRZETRWANIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ

Poziom przeciwciał swoistych (anti-HBs), a także ich dalsze losy, można przewidzieć na podstawie pomiarów dokonanych po uodpornieniu w określonych odstępach czasu. Opracowane modele matematyczne po wyliczeniu średniej geometrycznej poziomu

przeciwciał (GMT) dla grupy po uodpornieniu i na podstawie wartości pomiarów w odstępach od 1 roku do 5 lat, a w niektórych przypadkach do 8 i 9 lat - pozwalały przewidzieć dalszą ewolucję spadku poziomu u tych osób, które nie otrzymały dawki przypominającej - *booster dose* (12, 13). Najwyższy spadek miana przeciwciał następował w ciągu pierwszych 18 mies. po szczepieniu (zwłaszcza u tych osób, które osiągnęły najwyższe miana bezpośrednio po szczepieniu). Dalszy spadek ulegał znacznemu spowolnieniu, zwłaszcza od 4. do 8. roku po uodpornieniu. Obserwacje te były przedmiotem kilku publikacji, również z naszego zespołu (14-16).

Udowodniono istnienie bezpośredniej korelacji pomiędzy ilością antygeny zawartego w szczepionce, a ilością wytworzonych swoistych limfocytów T i limfocytów B pamięci immunologicznej - a tym samym ilością powstałych przeciwciał anti-HBs. Innymi słowy, ilość wytworzonych przeciwciał anti-HBs koreluje dodatkowo z liczbą limfocytów B pamięci, a także z ilością limfocytów T wytworzonych w wyniku kontaktu z antygenem szczepionkowym. Zaobserwowano także, że pamięć komórkowa (swoistych limfocytów T) trwa dłużej niż obecność przeciwciał anti-HBs. U osoby uodpornionej, nawet po wygaśnięciu odporności humoralnej, można wykazać aktywność proliferacyjną limfocytów T stymulowanych antygenem HBsAg (17).

Odporność komórkowa odzwierciedla poziom odpowiedzi humoralnej z tą różnicą, że trwa dłużej. Nie opisano jednak sytuacji by osoba szczepiona wytworzyła wyłącznie odpowiedź komórkową (limfoproliferacyjną) przeciw HBsAg - bez odpowiedzi humoralnej.

Istnieje szereg testów, dzięki którym można sprawdzić aktywację komórek zaangażowanych w swoistą odpowiedź anti-HBV. Najważniejszym, jest test proliferacji limfocytów stymulowanych rekombinowanym HBsAg, w wersji podanej przez autorów belgijskich (18). Analiza swoistej proliferacji limfocytów, wykonanej równolegle z pomiarem przeciwciał anti-HBs w trakcie procesu uodpornienia i w 1 miesiąc po jego zakończeniu wykazała dodatnią korelację pomiędzy oboma rodzajami odpowiedzi. Wykazano, że zarówno kinetyka (szybkość odpowiedzi), jak i wysokość odpowiedzi humoralnej przebiega równolegle z poziomem odpowiedzi komórkowej, mierzonej testem limfoproliferacji.

Tradycyjnym wskaźnikiem seroprotekcji przed zakażeniem HBV jest miano przeciwciał anti-HBs ponad 10 mlU/ml. Jak już wspomniano, ilość przeciwciał zmniejsza się z upływem czasu. Nawet osoby z niewykrywalnym mianem przeciwciał mogą nadal wytwarzać wtórną odpowiedź immunologiczną po kontakcie z wirusem. Limfocyty B pamięci mają receptory immunoglobulinowe o większym powinowactwie do antygeny, łatwiej ulegają aktywacji, dłużej żyją i inaczej krążą w ustroju. Pamięć limfocytów T reprezentowana przez specjalne komórki (CD4+ CD45RO+) sprawia, że odpowiadają one na niższe dawki antygenów i na znacznie wyższym poziomie, w porównaniu z limfocytami dziewiczymi. Wynika to stąd, że następuje preferencyjne przeżycie limfocytów T pamięci z receptorami (TCR) o większym powinowactwie do antygeny. Na limfocytach T pamięci więcej jest także cząsteczek biorących udział w adhezji do komórek prezentujących antygen. Limfocyty te łatwiej ulegają aktywacji przez prezentowane im antygeny odpowiadające szczepionkowym i są w stanie stałego pobudzenia. Istnieje też zwiększona liczba komórek, które są zdolne do szybkiej syntezy cytokin.

Odpowiedź pierwotna spowodowała bowiem rozplem limfocytów B i T swoistych dla antygeny (18a).

Wykazano, że istnieje sprzężenie pewnych zjawisk: struktura antygeny zawierająca powtórzenia i zastosowanie antygeny w odpowiedniej dawce daje wyższą immunogenność szczepionki i dłuższe utrzymanie się antygeny. To z kolei wpływa na wzrost odpowiedzi limfocytów B i wzrost ich liczby, a także na wzrost odpowiedzi limfocytów T. Zjawiska te zapewniają długi czas spadku poziomu przeciwciał anty-HBs i długotrwałe utrzymanie się pamięci o antygenie. Tak więc, czas ochrony zależy od wielkości pamięci immunologicznej (19).

Aktywacja pamięci immunologicznej może nie chronić przed zakażeniem subklinicznym, ponieważ wirus ma czas na zakażenie hepatocytów, natomiast zakażenie niewielkiej liczby komórek wątrobowych prowadzi do ponownej syntezy przeciwciał anty-HBs, co prowadzi do wygaśnięcia zakażenia przed pojawieniem się objawów klinicznych. Tak więc, przeciwciała anty-HBs chronią przed zakażeniem przez krótki okres, natomiast w długim okresie ochronę zapewnia pamięć immunologiczna.

Kolejnym pytaniem wymagającym odpowiedzi jest: czy istnieje korelacja pomiędzy odpowiedzią immunologiczną na szczepienie podstawowe, a odpowiedzią organizmu na ponowny kontakt z antygenem (szczepionkowym lub dzikim)? Wykazano, że im wyższy poziom przeciwciał po szczepieniu podstawowym, tym lepsza odpowiedź organizmu po powtórnym szczepieniu. Jest to spowodowane wzmocnieniem pamięci immunologicznej, większą proliferacją limfocytów B pamięci immunologicznej w czasie odpowiedzi początkowej oraz utrzymaniem się poziomu limfocytów B pamięci poprzez wyższe stężenie kompleksów antygen-przeciwciało. Spadek poziomu przeciwciał anty-HBs **przed** oraz wzrost poziomu **po** szczepieniu przypominającym były proporcjonalne do uzyskanego początkowo poziomu. Tak więc, odpowiedź po szczepieniu przypominającym, a przez to siłę pamięci immunologicznej, można przewidzieć na podstawie odpowiedzi humoralnej (syntezy przeciwciał) po serii szczepień podstawowych. Utrzymywanie się antygeny w organizmie wzrasta wraz ze wzrostem dawki antygeny, tak więc stosowanie szczepionek zawierających wyższą dawkę antygeny może wzmocnić pamięć immunologiczną.

PODSUMOWANIE

W oparciu o powyższe rozważania Europejska Grupa Ekspertów do spraw szczepień przeciw wzv B ustaliła, że u osób z prawidłową odpornością, które otrzymały pełen cykl szczepienia nie ma potrzeby stosowania dawki przypominającej przez co najmniej 15 lat (20). Pamięć immunologiczna zapewnia bowiem długotrwałe zabezpieczenie przed klinicznie jawnym zakażeniem HBV i przewlekłym nosicielstwem wirusa. Ze względów medyczno-prawnych można natomiast wykonywać szczepienia przypominające wśród pracowników ochrony zdrowia, szczególnie narażonych na zakażenie HBV. Istnieje bowiem teoretyczne ryzyko, że przy braku przeciwciał anty-HBs może rozwinąć się u nich zakażenie „przełamujące”. Szczepienia przypominające są zalecane także u osób z obniżoną odpornością, u których poziom przeciwciał spadł poniżej 100 IU/L, lub poniżej 10 IU/L. Tę część zaleceń pozostawiono do decyzji służb sanitarno-epidemiologicznych w poszczególnych krajach.

W wygaszaniu zjawiska nowych zakażeń istotną rolę odgrywa tzw. odpowiedź zbiorowa (*herd immunity*). W pojęciu tym ważnym czynnikiem jest wysoki odsetek osób przeszczepionych w populacji, którego określony poziom powoduje spadek zachorowalności, i dalej - eliminację choroby (21). Dotychczasowy sukces programu szczepień ochronnych w Polsce przeciw wzv B polegał na zdefiniowaniu grup ryzyka zakażenia, objęciu ich pierwszą falą szczepień, a następnie konsekwentnym szczepieniu wszystkich noworodków (1).

Podziękowania. Pani Dr Bogumile Parzygnat i pielęgniarkom z Przychodni Zakładowej, Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka wyrażam serdeczne podziękowanie za pomoc w badaniach nad przetrwaniem odpowiedzi po przebyciu wzv B.

Bardzo dziękuję Dr Przemysławowi Okręglikiemu (GSK, Polska) za dostarczenie cennych materiałów do tego opracowania.

Pani Alinie Tylińskiej serdecznie dziękuję za znakomitą pomoc sekretarską.

Kazimierz Madaliński

PERSISTENCE OF IMMUNITY AFTER HEPATITIS B VACCINATION

SUMMARY

The paper recalls different preparations of vaccines (including these containing S, preS1 and preS2 antigens), schemes of vaccinations and their effects. The possible causes of hyporeactivity to hepatitis B vaccines, both technical and dependent on deficiency of immunity, or immunogenetic profile of a vaccinee were discussed. The persistence of anti-HBs responses after natural infection and post-vaccination was compared. Finally, a possibility of persistence of post-vaccination cellular immunity for at least 15 years was discussed.

PIŚMIENNICTWO

1. Magdzik W. Hepatitis B epidemiology in Poland, Central and Eastern Europe and the Newly Independent States. *Vaccine* 2000;18:S13-6.
2. Carman W F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 1997;4 (Supl. 1):11.
3. Juszczak J. Wirusowe zapalenia wątroby. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999.
4. Magdzik W. (red.) Szczepionki i immunoglobuliny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999;68-75.
5. Engerix B - szczepionka przeciwko hepatitis B. Konsultacja naukowa: J. Cianciara, wyd. SmithKline Beecham.
6. Bednarek M, Kuydowicz J. Ocena skuteczności przyspieszonego modelu szczepień przeciwko wzv B u dzieci zaplanowanych do planowych zabiegów operacyjnych. *Ped Pol* 1998;73:721-4.
7. Seyfriedowa H, Głóskowska-Moraczewska Z, Poszwinski P. Effectiveness of anti-HBs immunoglobulin used after contact with infectious material. *Acta Haematol Pol* 1985; 16:14-20.
- 7a. Pharmindex - Kompendium Leków, MediMedia International Sp. z o.o. Warszawa 2001; 396.
8. Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics. Pickering LK, ed. 2000; p.16-9.
9. Stachowski J, Kramer J, Fust G, i in. Relationship between the reactivity to hepatitis B virus vaccination and the frequency of MHC class I, II, and III alleles in hemodialysed patients. *Scand J Immunol* 1995;42:60-5.

10. Madaliński K, Sylvan S P E., Hellstrom U, i in. Antibody responses to preS components after immunization of children with low doses of BioHepB. *Vaccine* 2002;20:92-7.
11. Zuckerman J N, Zuckerman A J, Symington I, i in. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines. *Hepatology* 2001;34:798-802.
12. Gesemann M, Scheierman N. Quantification of hepatitis B vaccine-induced antibodies as a predictor of anti-HBs persistence. *Vaccine* 1995;13:443-7.
13. Van Herck K, van Damme P, Thoelen S, Meheus A. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination with a recombinant DNA yeast-derived hepatitis B vaccine: 8-year results. *Vaccine* 1998;16:1933-5.
14. Szlenk W, Borkowska A. A mathematical model of antibody concentrations decline after vaccination for hepatitis B. *Pol J Immunol* 1995;20:117-22.
15. Madaliński K, Bofill F, Quintanilla R, i in. Mathematical model of antibody persistence after vaccination. *Krajowa Konferencja Zastosowań Matematyki w Biologii i Medycynie*. Wyd. AGH Kraków 1999;111-14.
16. Madaliński K, Mikołajewicz J, Michalska Z. Szczepienia przeciwko wzv typu B. *Przegl Epidemiol* 1996;50:3-14.
17. van Hattum J S. T cell memory induced by hepatitis B vaccine. IX Triennial Internat. Symp. Viral Hepatitis and Liver Disease, Rome; Satellite Symposium, 1996;SC 3.
18. Leroux-Roels G, van Hecke E, Michiels W, i in. Correlation between in vivo humoral and in vitro cellular immune response following immunization with HBsAg vaccines. *Vaccine* 1994;12:812-8.
- 18a. Jakóbsiak M. *Immunologia*. PWN Warszawa 2000;300-4.
19. BanatYala J, van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2001;19:877-85.
20. Banatvala J and Consensus Committee. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity. *Lancet* 2000; 355:561-5.
21. Zieliński A. Pojęcie odporności zbiorowiskowej w zastosowaniu do oceny efektywności szczepień ochronnych. *Przegl Epidemiol* 1999;53:245-55.

Adres autora:

Kazimierz Madaliński
Zakład Immunopatologii Państwowego Zakładu Higieny
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
tel. (0-prefiks-22) 54-21-326
e-mail: kmadalinski@pzh.gov.pl