

Ewa Koślińska-Berkan, Jan Kuydowicz

PORÓWNANIE ODPOWIEDZI HUMORALNEJ NA SZCZEPIENIE PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B U CHORYCH ZE STŁUSZCZENIEM WĄTROBY I Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki: Jan Kuydowicz

Porównano odpowiedź humoralną na szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u chorych ze stłuszczeniem wątroby oraz u chorych z marskością wątroby, które to choroby nie były związane przyczynowo z zakażeniem HBV.

Słowa kluczowe: szczepienia, efektywność, przewlekłe choroby wątroby
Key words: vaccination, effectiveness, chronic liver diseases

Opracowanie szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i jej zarejestrowanie w USA w 1981 roku oraz rozpoczęcie masowej produkcji rok później, stało się kamieniem milowym w historii zapobiegania wzv B i jego skutkom. (1,2,3).

Obecnie najczęściej stosowaną szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby jest szczepionka rekombinowana genetycznie, zawierająca w swoim składzie główne białko antygeny powierzchniowego wirusa B (HBsAg). W wyniku szczepień pojawiają się przeciwciała anti-HBs, pełniące funkcję ochronną przed zakażeniem. Minimalny poziom ochronny przeciwciał nie może być niższy niż 10 IU/l. Jednak z uwagi na fakt, że u osób z poziomem anti-HBs 10-100 IU/l może rozwinąć się subkliniczna postać zakażenia HBV, coraz częściej postuluje się przyjęcie ochronnego poziomu anti-HBs powyżej 100 IU/l (3).

Od 5% do 10% szczepionych nie odpowiada na cykl szczepień. Słaba odpowiedź humoralna lub brak odpowiedzi może być skutkiem osłabienia reaktywności immunologicznej osób poddawanych immunosupresji, chorych na białaczkę, choroby limfoproliferacyjne, nowotwory, przewlekłą niewydolność nerek. Jest to bardzo poważny problem, gdyż zakażenie tych chorych HBV znacznie pogarsza przebieg choroby podstawowej. Jednocześnie zaburzenia immunologiczne występujące u tych chorych uniemożliwiają eliminację wirusa, prowadząc do powstania przewlekłych form tej infekcji. Chorzy z przewlekłymi chorobami miększu wątroby, niezwiązanymi z zakażeniem HBV, stanowią grupę szczególnego ryzyka na skutki zakażenia, ze względu na częste hospitalizacje, jak również dokonywane u nich liczne inwazyjne zabiegi medyczne. Wydaje się oczywiste, że nałożenie

się ostrego lub pierwotnie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B na wcześniej istniejące uszkodzenie mięszu wątroby musi mieć niekorzystny wpływ na stan zdrowia i losy chorego. U chorych, dla których jedynym sposobem leczenia jest przeszczepienie wątroby, dołączenie się zakażenia HBV, może eliminować ich z planowego zabiegu lub pogarszać jego rezultaty.

CEL PRACY

Celem pracy było porównanie odpowiedzi humoralnej na szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B chorych ze stłuszczeniem wątroby oraz chorych z marskością wątroby.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 29 osób w wieku od 27 do 68 lat, u których nie stwierdzono serologicznych markerów zakażenia HBV w surowicy krwi (HBsAg(-), anti-HBcT(-) oraz anti-HBs (-). Rozpoznanie choroby wątroby zostało postawione na podstawie obrazu klinicznego i oceny histopatologicznej biopunktatu wątroby. Zaszczepiono dwie grupy chorych. Grupa A obejmowała 16 osób (6 kobiet i 10 mężczyzn) w wieku od 27 do 54 lat. U wszystkich spośród badanych mężczyzn i u 5 kobiet rozpoznano badaniem histopatologicznym stłuszczenie wątroby (steatosis hepatis). U jednej chorej wątroba wykazywała prawidłowy obraz histopatologiczny, ale obserwowane zmiany kliniczne, biochemiczne i obraz USG sugerowały stłuszczenie. Przyczyną stłuszczenia wątroby u 15 chorych było nadużywanie etanolu.

Do grupy B zakwalifikowano 13 chorych (10 kobiet i 3 mężczyzn) w wieku od 27 do 68 lat, u których na podstawie pełnego postępowania diagnostycznego rozpoznano marskość wątroby w okresie wydolności. U 6 osób rozpoznanie to potwierdzono histopatologicznie, pozostali chorzy nie wyrazili zgody na biopsję wątroby.

Szczepionkę Engerix-B podawano domięśniowo w dawce 20 μ g według schematu: 0, 1, 2 miesiące. Oceny odpowiedzi humoralnej dokonano na podstawie odsetka serokonwersji do anti-HBs oraz średniego geometrycznego miana przeciwciał (GMT) w 30 dni po każdej kolejnej dawce szczepionki. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą testu χ^2 . Żadna z badanych osób w trakcie prowadzenia badań nie otrzymywała leków takich jak IFN α , TFX, mogących wpłynąć na wyniki szczepień.

WYNIKI

Rezultaty przeprowadzonych badań przedstawiono w tabelach I, II i III. Odsetki serokonwersji do anti-HBs w obu badanych grupach przedstawia tabela I. Zwraca uwagę stosunkowo dobra odpowiedź na szczepienie u chorych ze stłuszczeniem wątroby. Chorzy z grupy A wykazują wyraźnie wyższe odsetki serokonwersji do anti-HBs na poszczególnych etapach szczepień, osiągając 93,7% po podaniu trzeciej dawki szczepionki. W wyniku trzykrotnego szczepienia 15 spośród 16 zaszczepionych osób odpowiedziało produkcją przeciwciał, jedynie u jednego chorego nie stwierdzono reakcji na szczepienie. Z grupy B chorych z marskością wątroby, spośród 13 zaszczepionych osób, jedynie 5 zareagowało na

Tabela I. Odsetki serokonwersji do anti-HBs w badanych grupach

Table I. Seroconversion rates to Anti-HBs by groups

Grupa	Badanie po kolejnej dawce szczepionki		
	1	2	3
A (%)	12,5	62,5*	93,7*
B (%)	7,7	15,4*	38,5*

Wartość statystyki χ^2 –zależność istotna statystycznie * $p < 0,05$

Tabela II. Średnie geometryczne miana przeciwciał anti-HBs (GMT IU/L) po kolejnych dawkach szczepionki

Table II. Geometric mean titre of Anti-HBs after following doses of vaccine

Grupa		GMT po kolejnych dawkach szczepionki		
		1	2	3
1	IU/L	6,21*	22,55	97,37*
2	IU/L	1,8*	7,78	18,48*

Wartość statystyki χ^2 –zależność istotna statystycznie * $p < 0,05$

Tabela III. Poziom poszczepienny anti-HBs w obu grupach chorych (odsetki liczone w stosunku do wykazujących serokonwersję)

Table III. Anti-HBs levels in groups after completion of immunisation

Poziom anti-HBs	Grupa	
	1	2
< 10 IU	0	2(40%)
10-100 IU	8(53,3%)	3(60%)
100-1000 IU	7(46,7%)	0
1000-10 000 IU	0	0
> 10 000 IU	0	0

szczepienia (38,5%), w tym 2 nie osiągnęły poziomu 10 IU/l, zaś GMT po cyklu szczepień wyniosło zaledwie 18,48 IU/l (tab. II i III).

Wartość średnia (GMT) przeciwciał anti-HBs była wyraźnie wyższa w grupie chorych ze stłuszczeniem wątroby, osiągając po cyklu szczepień 97,37 IU/l, zaś poziomy przeciwciał u prawie połowy (46,6%) badanych zawierały się w przedziale 100-1000 IU/l (tab. II i III).

Analiza statystyczna przeprowadzona testem niezależności χ^2 z poprawką Yatesa wykazała statystycznie istotne różnice w odpowiedzi humoralnej na szczepienie przeciwko HBV w obu grupach chorych po cyklu szczepień. Znamienne wyższe odsetki serokonwersji do anti-HBs oraz wartości średnie (GMT) obserwowano po podaniu trzeciej dawki szczepionki w grupie chorych ze stłuszczeniem wątroby. Zwraca uwagę statystycznie zna-

mienne szybsze pojawienie się odpowiedzi humoralnej w grupie A (tab. I) oraz wyższe stężenie przeciwciał anti-HBs już po pierwszej dawce w tej grupie (tab. II).

DYSKUSJA I PODSUMOWANIE

Odpowiedź humoralna na szczepienie zależy od wielu czynników: wieku, wagi ciała, płci, predyspozycji genetycznych, stanu układu immunologicznego, rodzaju i dawki szczepionki, czy przyjętego schematu szczepień (1,4). Wątroba odgrywa istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej. W wielu przypadkach marskości alkoholowej, czy pierwotnej żółciowej marskości wątroby stwierdza się upośledzenie fagocytozy oraz późnej, komórkowej odpowiedzi immunologicznej, spowodowanej zmniejszeniem liczby limfocytów T, głównie pomocniczych T_H . Testy z tuberkuliną i innymi antygenami wskazują także na osłabienie późnej odczynowości komórkowej, co jest wynikiem zaburzeń współdziałania makrofagów i limfocytów T. Na skutek przewlekłego uszkodzenia hepatocytów zmniejsza się synteza składników dopełniacza i białek ostrej fazy, stanowiących istotny element układu odpornościowego człowieka. Znaczące niedobory białek ostrej fazy we krwi, mające swoje odzwierciedlenie w obniżonej reaktywności immunologicznej, występują jednak dopiero w końcowych stadiach uszkodzenia wątroby, bowiem ich stężenie zależy nie tylko od syntezy w hepatocytach, ale także od czasu ich biologicznego półtrwania (8,9).

W przedstawionym materiale, w grupie chorych na marskość wątroby zarówno odsetki serokonwersji, jak i średnie wartości GMT uzyskane po trzecim szczepieniu należy uznać za niezadowalające. Zwraca uwagę, że serokonwersja efektywna tj. powyżej 10 IU/l, w tej grupie chorych po cyklu szczepień, wyniosła zaledwie 40% przy GMT 38,56 IU/l. Analogiczne badania przeprowadzone na niewielkiej grupie alkoholików z marskością wątroby dostarczyły podobnie negatywnych wyników. Spośród 18 zaszczepionych osób, 44% w ogóle nie zareagowało na szczepienie, zaś poziomy obserwowanych przeciwciał wahały się od 5 do 54 IU/l (8). Badania *Agana* i wsp. (5,7), a także innych autorów wydają się potwierdzać ujemny wpływ chorób miąższu wątroby na odpowiedź humoralną po szczepieniu przeciwko HBV (5,7).

Wyniki szczepień w grupie A są zbliżone do opisywanych u zdrowych dorosłych osób przy porównywalnym schemacie szczepienia (0,1, 2 m-ce), co dowodzi braku zaburzeń odpowiedzi humoralnej na szczepienie u dorosłych chorych z łagodnymi chorobami miąższu wątroby (4). Należy zauważyć, że w tej grupie znaleźli się chorzy w najmniejszym stopniu zaawansowania procesu chorobowego, w przeważającej większości (15/16) ze stłuszczeniem wątroby, uważanym powszechnie za proces potencjalnie odwracalny i nieprowadzący z reguły do marskości. Wielu autorów podkreśla, że lepsze wyniki mierzone średnim geometrycznym mianem przeciwciał oraz odsetkiem serokonwersji, jak również długością okresu utrzymywania się ochronnego poziomu przeciwciał uzyskuje się przy zastosowaniu szczepień w czasie 0,1,6 miesięcy, aniżeli 0,1,2, wymagającym podania czwartej dawki szczepionki po 12 miesiącach (1,4). Jednakże, co warto podkreślić, schemat 0,1,2 miesiące należy stosować szczególnie przy szczepieniu osób z wysokim ryzykiem zakażenia HBV, ze względu na szybszą produkcję ochronnego poziomu przeciwciał.

Uzyskane rezultaty badania stanowią wskazanie do wczesnego szczepienia przeciwko wzwb u wszystkich chorych na choroby miąższu wątroby, bez oczekiwania na progresję tych chorób.

E Koślińska-Berkan, J Kuydowicz

THE COMPARISON OF THE HUMORAL RESPONSE AMONG THE PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND STEATOSIS OF THE LIVER AFTER HBV VACCINATION

SUMMARY

The goal of the study was the assessment of the effectiveness of the hepatitis B vaccine among patients with liver diseases.

Only those patients without serological markers for HBV infection (HBsAg-, anti-HBcT-, anti-HBs-) were selected. Twenty nine patients were vaccinated. The recombinant vaccine (Engerix-B SKB 20 µg) was used according to a 0, 1, 2 month regime. Serum samples for seroconversion rates and concentration of antiHBs were taken at month 1,2 and 3 after the first injection. The vaccines were divided into two groups. Group 1-16 patients with liver steatosis. Group 2-13 patients suffering from liver cirrhosis. The seroconversion rates and the concentrations of anti-HBs were taken at month 1, 2 and 3 after the first injection.

Good response to the HBV vaccine was observed in the patients with liver steatosis. 93, 7% of seroconversion to anti HB-s was observed after vaccination. The GMT of anti- HBs was 97,37 IU/l. Patients suffering from liver cirrhosis responded much less favorably to the hepatitis B vaccine than patients with liver steatosis. Seroconversion rate after third dose was 38,5% only, and GMT of anti-HBs was 18,48 IU/l.

Conclusion: Patients suffering from the liver cirrhosis react much less favorably to the hepatitis B vaccine than patients with the liver steatosis.

PIŚMIENNICTWO

1. Coutinho R.A. Hepatitis B vaccination. *J Virol Methods* 1985;10:327.
2. Grossman M. Immunization w: *Medical Immunology* (Stamford, CT), Appleton & Lange:1997; 772-780.
3. Iwarson S. New approaches to hepatitis and B vaccines. *APMIS* 1995;103:321-26.
4. Horton J. Immunogenność i skuteczność szczepionki Engerix B. *Zesz. Hepatol.* 1, Warszawa 1989:25-31.
5. Białkowska J, Jabłkowski M, Kuydowicz J. Ocena skuteczności szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. *Przegl Epidemiol* 1998;52(1):26.
6. Urbanowicz W. Skuteczność szczepień profilaktycznych przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u chorych hemodializowanych. *Przegl Epidemiol* 2000;54:343-50.
7. Agan AF, i in. Response to hepatitis B vaccine in patients with non-hepatitis B chronic liver disease. *Turk J Gastroenterol* 1997;8:148-151.
8. Degos F, Brechot C, Nalpas B, i in. Hepatitis B vaccination and alcoholic cirrhosis. *Lancet* 1983; 24-31.
9. Kashio T, Motta R, Kakumu S. Lymphocyte suppressor cell activity in acute and chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1981;44: 449-466.

Otrzymano 27.06.2005 r.

Adres autorów:

Ewa Koślińska-Berkan
Klinika Chorób Zakaźnych I Hepatologii UM
ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź