

**Uniwersytet Jagielloński**  
**Collegium Medium**  
**Wydział Lekarski**

**Lek. med. Anna Kalinowska - Nowak**

*Skuteczność szczepień ochronnych przeciw wirusowemu  
zapaleniu wątroby typu B u osób zakażonych wirusem HIV*

**Praca doktorska**

**Promotor: Prof. dr hab. med. Tomasz Mach**

**Pracę wykonano w Klinice Chorób Zakaźnych  
Katedry Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych CMUJ  
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med. Tomasz Mach**

**Kraków 2007**

*Pragnę złożyć najserdeczniejsze podziękowania  
Panu Profesorowi Tomaszowi Machowi  
za pomoc okazaną przy realizacji niniejszej pracy*

## **Spis treści**

<b>1. Wstęp</b> .....	4
1.1. Zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS) .....	4
1.1.1. Czynniki etiologiczne .....	4
1.1.2. Epidemiologia .....	5
1.1.3. Immunopatogeneza zakażenia HIV .....	8
1.1.4. Diagnostyka zakażenia HIV .....	11
1.1.5. Obraz kliniczny .....	12
1.1.6. Leczenie .....	13
1.2. Wirusowe zapalenie wątroby typu B .....	15
1.2.1. Czynniki etiologiczne .....	15
1.2.2. Sytuacja epidemiologiczna .....	16
1.2.3. Obraz kliniczny .....	18
1.2.4. Leczenie .....	19
1.3. Szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B .....	20
1.3.1. Postęp w badaniach nad szczepionkami .....	20
1.3.2. Wpływ szczepienia na układ odpornościowy .....	22
1.3.3. Wpływ układu odporności na skuteczność szczepień .....	22
1.3.4. Rodzaje szczepionek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B .....	23
1.3.5. Zalecenia dotyczące szczepień przeciw wzv typu B .....	24
<b>2. Cele pracy</b> .....	27
<b>3. Materiał i metodyka</b> .....	28
<b>4. Wyniki</b> .....	32
<b>5. Dyskusja</b> .....	86
<b>6. Wnioski</b> .....	95
<b>7. Streszczenie w języku polskim</b> .....	96
<b>8. Streszczenie w języku angielskim</b> .....	100
<b>9. Piśmiennictwo</b> .....	100
<b>10. Spis rycin</b> .....	116
<b>11. Spis tabel</b> .....	121

# **1. Wstęp**

## **1.1. Zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS)**

### **1.1.1. Czynniki etiologiczne**

AIDS jest skrótem od angielskich słów *acquired immunodeficiency syndrome* i jest zespołem chorobowym wywołanym przez ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV). HIV został zidentyfikowany w 1983 roku, zaś choroba została opisana na początku lat osiemdziesiątych XX wieku, kiedy stwierdzono przypadki zachorowań na pneumocystozowe zapalenie płuc i mięsaka Kaposiego w środowisku młodych homoseksualistów w USA [47].

HIV jest retrowirusem, charakteryzuje go obecność unikalnego enzymu zwanego odwrotną transkryptazą (rewertazą), który dokonuje transkrypcji wirusowego RNA na dwuniciowy DNA zakażonej komórki. Znane są 2 podtypy HIV: HIV-1 i HIV-2. HIV należy do rodzaju *Lentiviridae* z rodziny *Retroviridae*. Wirus ma średnicę około 110 nm, zawiera dwie identyczne nici RNA, każda o długości około 9,5 tysiąca par zasad. HIV-2 jest mniej patogenny w porównaniu z HIV-1, zakażenia nim wykazują dłuższy okres latencji i wolniejszą progresję do AIDS, niższe miana wirusa we krwi i niższy odsetek przenoszenia poziomego i pionowego (z matki zakażonej na dziecko) [28, 60, 118]. HIV-1 występuje w trzech podtypach M, N i O, zaś HIV-2 w 5 podtypach oznaczonych od A do E. Podtypy HIV-1 mają zróżnicowane występowanie geograficzne. Pandemia, której obecnie doświadczamy, jest spowodowana wirusem HIV-1 należącym do podtypu M. Podtyp N i O HIV-1 oraz HIV-2 występują w Afryce Zachodniej, zachorowania w Europie zdarzają się sporadycznie [71, 109].

HIV jest bardzo wrażliwy na czynniki fizykochemiczne. Wirus znajdując się w roztworze ginie po 10-20 minutach w temperaturze 56°C. Jest wrażliwy na małe stężenia związków chloru, formaliny i aldehydu glutarowego. Etanol, alkohol izopropylowy i woda utleniona także szybko inaktywują wirusa znajdującego się w zawiesinie. HIV jest wrażliwy na powszechnie stosowane metody sterylizacji, co ma też duże znaczenie praktyczne [31, 58].

Wirus występuje w znacznych ilościach we krwi, nasieniu i wydzielinie żeńskich narządów płciowych. Zakaźne są także inne wydzieliny, jak ślina lub mocz, gdy zawierają krew [31, 58, 97].

Do zakażenia dochodzi drogą parenteralną, głównie przez krew, perinatalną oraz drogą kontaktów seksualnych. Na zwiększone ryzyko zakażenia narażeni są: heteroseksualiści odbywający stosunki z przygodnymi partnerami, heteroseksualiści często zmieniający partnerów (promiskuityzm), homoseksualiści i biseksualiści, narkomani uzależnieni od preparatów przyjmowanych dożylnie, dzieci urodzone z matek zakażonych HIV i osoby narażone zawodowo (pracownicy służby zdrowia, policjanci, strażacy, ratownicy i inni) [6, 58, 97].

Należy też zwrócić uwagę, że w przeszłości mogli ulec zakażeniu choroby na hemofilię, którym przetoczono czynniki krzepnięcia VIII lub IX, zanim wprowadzono metody dezaktywacji HIV oraz biorcy krwi, w okresie przed wprowadzeniem testów diagnostycznych u krwiodawców.

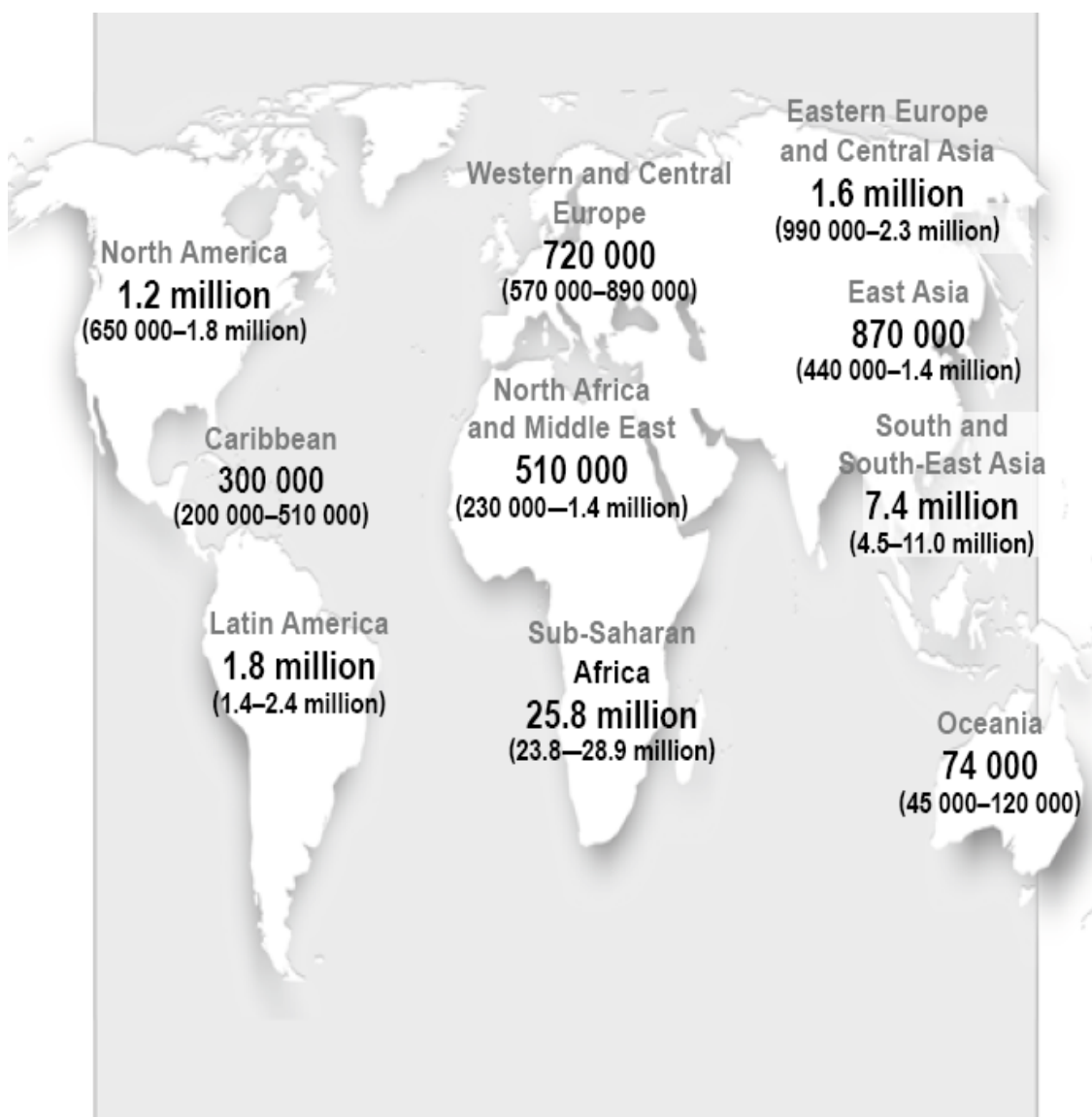
W skali świata 75% wszystkich infekcji HIV stanowią zakażenia drogą kontaktów heteroseksualnych, natomiast w Europie przeważają zakażenia drogą kontaktów homoseksualnych oraz poprzez dożylnie stosowanie narkotyków [147].

### **1.1.2. Epidemiologia**

Zakażenia HIV stwierdzono dotychczas w przeszło 150 krajach świata. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2004 roku na świecie żyło 40 milionów osób zakażonych HIV, w tym 18 milionów kobiet i 2,2 miliona dzieci poniżej 15 rż. [147]. Liczba ta ulega stałemu wzrostowi. W ciągu jednego roku rejestruje się około 5 milionów nowych zakażeń, natomiast 3 miliony zakażonych umiera. AIDS jest najczęstszą przyczyną śmierci w subsaharyjskim regionie Afryki i czwartą na świecie, ze wzrastającą tendencją w ciągu ostatnich 5 lat (Ryc.1, 2) [147].

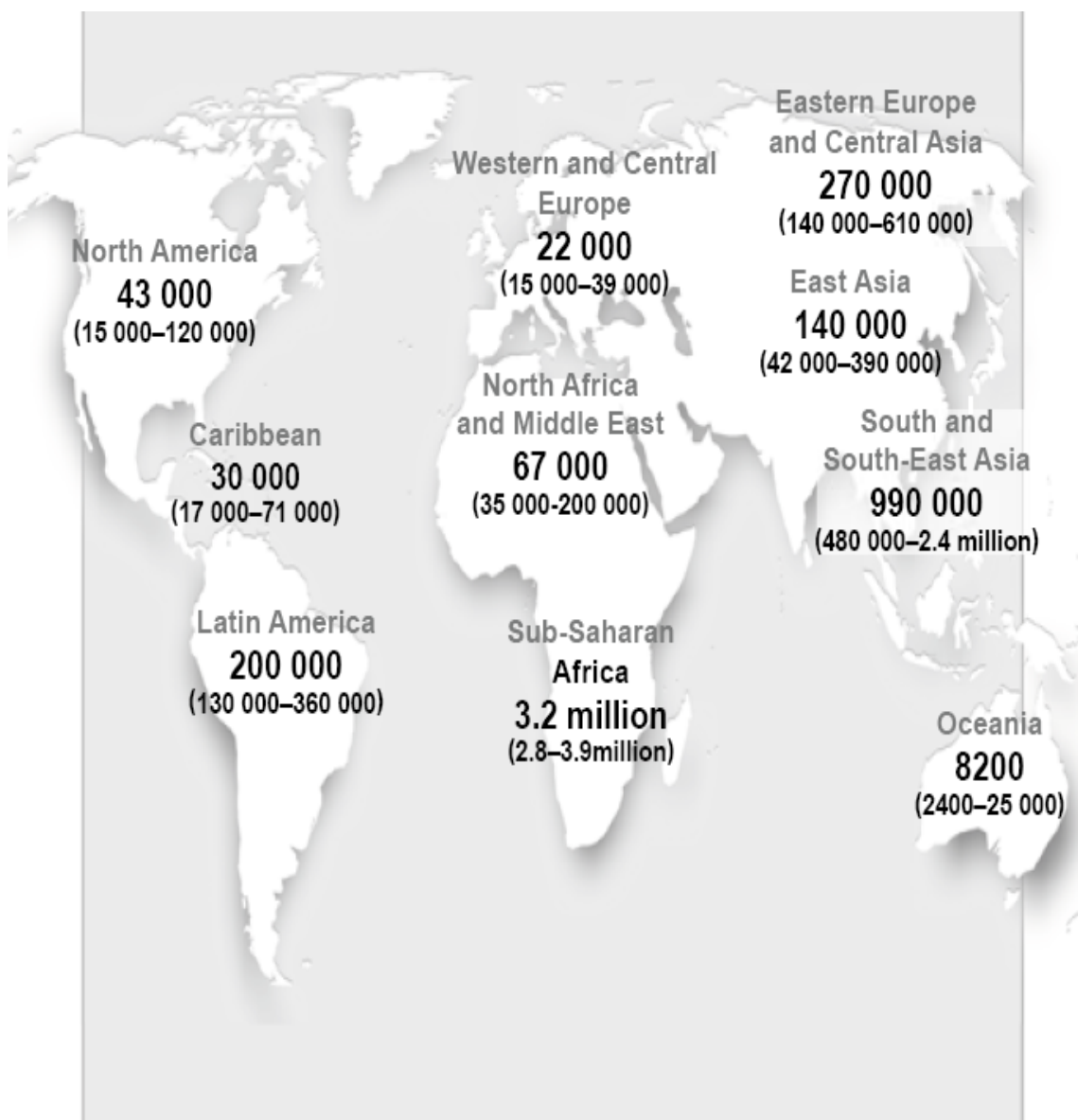
W Europie średnio 0,3% dorosłych mieszkańców jest zakażonych HIV. Najwięcej zakażeń rejestrowanych jest obecnie w Rosji, Białorusi i Ukrainie. W Rosji żyje około 1 miliona osób zakażonych HIV, na Ukrainie około 70 tysięcy. Cytowane dane nie są jednak ścisłe, ponieważ w wielu krajach brak jest pełnej rejestracji zachorowań [147].

W Polsce pierwsze zachorowania na AIDS zarejestrowano w 1986 roku. Według danych Państwowego Zakładu Higieny do końca 2005 roku zakażenie HIV stwierdzono u 9 798 osób, w tym u 5 293 narkomanów (54%); 1 725 osób rozwinęło AIDS, z tego 797 zmarło. W ciągu 2005 roku zarejestrowano w naszym kraju 310 nowych zakażeń, natomiast u 156 osób stwierdzono AIDS. Około 60% zakażonych Polaków jest w wieku 20-29 lat (Ryc. 3) [98].



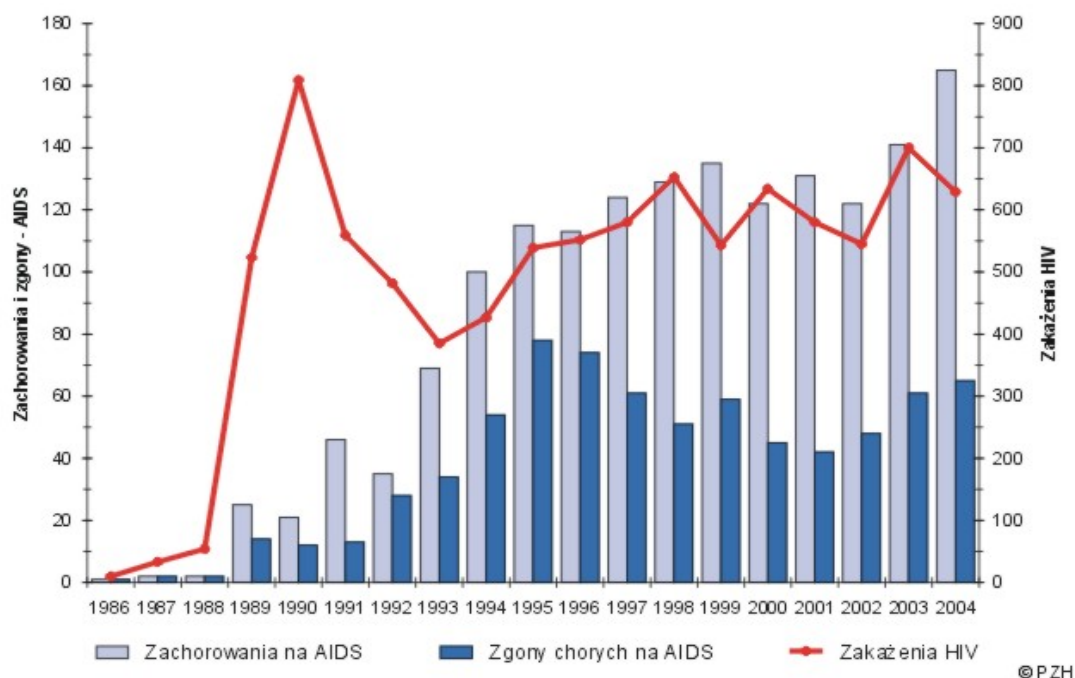
**Całkowita liczba zakażonych HIV: 39.4 (35.9 - 44.3) milionów**

Rycina 1. Liczba osób zakażonych wirusem HIV na świecie według danych z 2004 roku (WHO, UNAIDS, 2004, [www.unaids.org](http://www.unaids.org))



**Zakażenia HIV rozpoznane w 2004 roku: 4.9 (4.3 - 6.4) milionów**

Rycina 2. Liczba nowych zakażeń HIV rozpoznanych na świecie w ciągu 2004 roku (WHO, UNAIDS, 2004, [www.unaids.org](http://www.unaids.org))



Rycina 3. Zakażenia HIV, zachorowania na AIDS oraz zgony z powodu AIDS w Polsce w latach 1986-2004 (PZH, Meldunek 12/B/5 o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach)

### 1.1.3. Immunopatogeneza zakażenia HIV

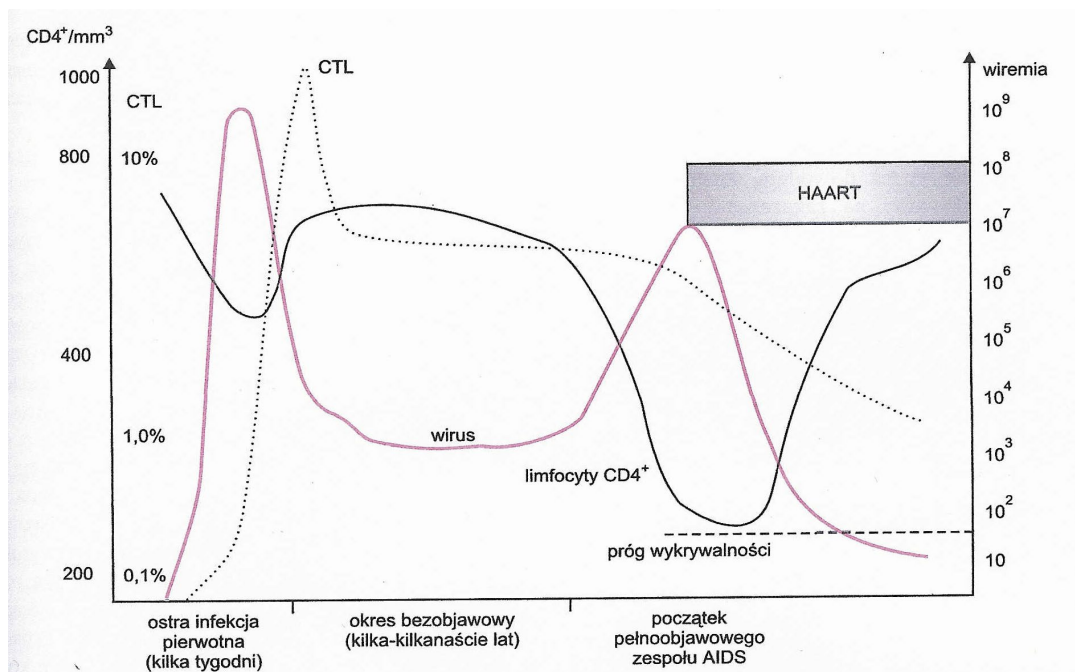
Pomimo bardzo intensywnych badań nadal nie wyjaśniono wszystkich mechanizmów działania wirusa HIV w organizmie osoby zakażonej. Najistotniejszą cechą zakażenia HIV jest ciągła jego replikacja w komórkach krwi obwodowej i w narządach limfatycznych (również w okresie bezobjawowym), której towarzyszy stopniowe zmniejszanie się zarówno liczby, jak i aktywności limfocytów T pomocniczych (Th 1) posiadających fenotyp CD4+, komórek o kluczowym znaczeniu w układzie odpornościowym. Spadek liczby limfocytów CD4 i stosunku CD4/CD8 powoduje obniżenie odporności i w konsekwencji zwiększenie podatności na infekcje oportunistyczne i zachorowania na nowotwory. Przy braku limfocytów CD4 zarówno fizycznym, jak i funkcjonalnym, pozostałe elementy układu immunologicznego, nawet w pełni sprawne, nie mogą funkcjonować prawidłowo [47].



HIV posiada na powierzchni kilka istotnych antygenów, np. gp 120 i gp 41, i zaraża komórki ludzkie wykorzystując jako receptor cząsteczkę CD4 obecną na tych komórkach, ze współudziałem koreceptorów należących do receptorów dla chemokin [58, 97].

HIV wykazuje powinowactwo do niektórych komórek ludzkiego organizmu. Poznano dwa podstawowe rodzaje tropizmu wirusa. Wirus M-tropowy zakaża monocyty (tkankowe makrofagi) i limfocyty Th. Wykorzystuje do tego jako koreceptor receptor jednej z cytokin (CCR5). Odpowiedzialny jest on za zakażenie drogą seksualną. Spośród rasy kaukaskiej około 1% to ludzie odporni na zakażenie HIV drogą seksualną, ponieważ w wyniku mutacji nie mają funkcjonalnego koreceptora CCR5. Drugi typ wirusa, T-tropowy, zakaża limfocyty Th i wykorzystuje jako koreceptor cząstkę CXCR4. Wirusy te pojawiają się w późniejszym okresie zakażenia i nasilają niszczenie limfocytów T oraz przyspieszają rozwój AIDS [58, 97, 122].

W trakcie zakażenia drogą seksualną HIV wnika do komórek dendrytycznych, które pełnią kluczową rolę komórek prezentujących antygen [122]. Komórki te przenoszą wirusa z błony śluzowej do okolicznych węzłów chłonnych i zakażają limfocyty Th. Komórki dendrytyczne są także miejscem intensywnej replikacji HIV. Stwierdzono, że jedna komórka dendrytyczna może zakazić w ciągu godziny kilkadziesiąt limfocytów Th [97, 122]. W ten sposób relatywnie niewielka liczba wirionów dostająca się do błony śluzowej może szybko doprowadzić do masywnego wytwarzania wirusa w węzłach chłonnych i rozprzestrzeniania zakażenia, ponieważ na tym etapie brak jest jeszcze w pełni rozwiniętej odpowiedzi immunologicznej. HIV, zarówno w postaci wolnych cząstek wirusa, a także zintegrowany w zakażonych komórkach, opuszcza lokalne węzły chłonne i rozprzestrzenia się do dalej położonych węzłów oraz układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Populacja wirusa HIV podwaja się co 6-10 godzin, jedna zakażona komórka przekazuje wirusa średnio 20 innym. Po kilku tygodniach w jednym mililitrze krwi stwierdza się nawet  $1 \times 10^8$  kopii wirusowego RNA. Ten okres zakażenia występuje w ostrej chorobie retrowirusowej (Ryc. 4) [97, 122].



Rycina 4. Zachowanie się limfocytów CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> (CTL) oraz wiremii HIV w przebiegu zakażenia HIV oraz podczas leczenia przeciwwirusowego HAART (T. Stokłosa: Wtórne niedobory odporności. W: J. Gołąb, M. Jakóbiak W. Lasek: Immunologia, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2005)

Po kilku lub kilkunastu tygodniach rozwój odpowiedzi immunologicznej organizmu powoduje zmniejszenie replikacji HIV o kilka rzędów wielkości. Wirus jednak nie znika, lecz namnaża się w obwodowych narządach limfatycznych (komórki dendrytyczne i limfocyty T spoczynkowe) powodując stopniowe ich niszczenie. Węzły chłonne, śledziona i tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi są miejscami największego wytwarzania wirusa HIV, natomiast we krwi obwodowej wykrywa się niewielką jego ilość. Ten okres zakażenia charakterystyczny jest dla okresu bezobjawowego zakażenia i przetrwałej uogólnionej limfadenopatii [97, 122, 148].

Po kilku-kilkunastu latach trwania zakażenia narządy limfatyczne są tak zniszczone, że niemożliwa staje się prawidłowa prezentacja antygenów, a więc odpowiedź immunologiczna. Do utraty limfocytów CD4 dochodzi przez cały okres zakażenia HIV. Komórki te (limfocyty Th zakażone HIV, replikujące wirusa i w stanie spoczynku oraz niezakażone) są niszczone zarówno na drodze bezpośredniego efektu

cytolitycznego, jak i w wyniku apoptozy [103]. Kompensacyjnie zwiększa się też ich wytwarzanie, ale jest ono niewystarczające. U osób zdrowych liczba limfocytów CD4 wynosi 500 – 1200 w jednym milimetrze sześciennym krwi, u zakażonych HIV ubywa ich około 60-100/mm<sup>3</sup> rocznie. Gdy liczba CD4 we krwi obwodowej spadnie poniżej 200 kom/mm<sup>3</sup>, jest ich o połowę mniej niż u osoby zdrowej. Ta ilość uważana jest za krytyczną, ponieważ od tego momentu odtworzenie funkcji układu immunologicznego staje się niemożliwe i pojawiają się choroby oportunistyczne typowe dla okresu AIDS [52, 97, 148].

W patogenezie zakażenia HIV szczególną rolę odgrywają HIV-specyficzne limfocyty cytotoksyczne CD8 (CTL), które skutecznie ograniczają replikację HIV poprzez produkcję chemokin oraz niszczenie komórek aktywnie replikujących HIV. Liczba tych komórek rośnie proporcjonalnie do wiremii HIV. Nie atakują one jednak komórek latentnie zakażonych, przez co niemożliwa staje się całkowita eradykacja wirusa [52, 148].

Ważną rolę w rozwoju AIDS pełnią także HIV-specyficzne limfocyty cytotoksyczne CD4, stymulujące reakcje limfocytów CD8. Komórki te są pierwszym celem ataku wirusa i ulegają eliminacji bardzo krótko po zakażeniu, wraz ze wzrostem wiremii HIV [10, 148].

#### **1.1.4. Diagnostyka zakażenia HIV**

Podstawowym badaniem stwierdzającym zakażenie HIV jest wykrycie obecności przeciwciał anti-HIV metodą ELISA. Test ten wykrywa zarówno przeciwciała anti-HIV-1, jak i anti-HIV-2. Anti-HIV-1 pojawiają się we krwi po 3 - 6 tygodniach od zakażenia (w ciągu 6 miesięcy stwierdza się je u 95% pacjentów) i są obecne przez cały czas choroby [31, 64, 102].

Aktualnie coraz częściej stosowane są testy wykrywające prócz przeciwciał także antygen p24 wirusa HIV-1. Wpływa to na zwiększenie czułości diagnostycznej oraz skrócenie tzw. okienka serologicznego, a tym samym wcześniejsze wykrycie zakażenia. Obecnie licencjonowane testy ELISA posiadają czułość 98-100% [47].

Po stwierdzeniu u pacjenta obecności przeciwciał anti-HIV obowiązuje wykonanie testu potwierdzającego zakażenie metodą Western-blot, która wykrywa większe spektrum przeciwciał anti-HIV niż metoda ELISA [6, 58, 148].

Zaawansowanie zakażenia HIV ocenia się na podstawie badania liczby limfocytów CD4 i stosunku limfocytów CD4 do CD8 we krwi obwodowej oraz stężenia HIV-RNA w surowicy krwi metodą PCR [6, 58].

### 1.1.5. Obraz kliniczny

Obowiązująca obecnie klasyfikacja stadiów zakażenia HIV została zaproponowana przez zespół ekspertów związanych z *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) w Atlancie, w USA w 1993 roku. Klasyfikacja ta bierze pod uwagę zarówno objawy kliniczne u chorego, jak i parametry laboratoryjne (liczba limfocytów CD4 w mm<sup>3</sup> krwi obwodowej) (Tab. I) [6].

AIDS definiuje się jako stadium zakażenia, w którym dochodzi do rozwoju infekcji oportunistycznych i nowotworów lub gdy liczba limfocytów CD4 spadnie poniżej 200 komórek w mm<sup>3</sup> krwi [6].

Tabela I. Klasyfikacja zakażenia HIV według CDC (1993 r) [6]

Kryteria laboratoryjne (liczba limfocytów CD4 we krwi)	Kategorie kliniczne		
	A	B	C
> 500 kom./mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200 -500 kom./mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
< 200 kom./mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

Do kategorii klinicznej A należą: ostra choroba retrowirusowa, bezobjawowe zakażenie HIV oraz przetrwała uogólniona limfadenopatia.

Do kategorii klinicznej C należą choroby wskaźnikowe AIDS (infekcyjne i nowotworowe), np. zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, gruźlica,

zakażenie prątkami niegruźliczymi, kandydoza przełyku lub dróg oddechowych, toksoplazmoza OUN, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, mięsak Kaposiego, chłoniak nieziarniczy, inwazyjny rak szyjki macicy.

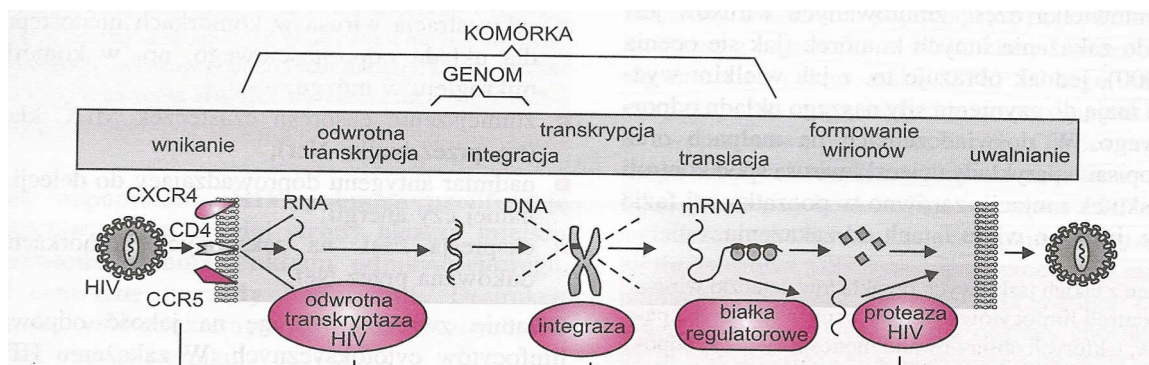
W kategorii klinicznej B mieszczą się zakażenia, które nie należą do chorób wskaźnikowych AIDS, np. kandydoza jamy ustnej lub półpasiec obejmujący więcej niż jeden dermatom [6].

Nieco odmiennie definiowane jest AIDS w krajach Unii Europejskiej, w tym w Polsce. AIDS to stadium zakażenia HIV, w którym rozwijają się choroby oportunistyczne, natomiast kryteria laboratoryjne nie są brane pod uwagę [47].

### **1.1.6. Leczenie**

Leczenie zakażenia HIV zwane jest leczeniem antyretrowirusowym. Stosuje się w nim leki hamujące replikację wirusa w zakażonych komórkach, a ostatnio także środki blokujące wnikanie wirusa do wnętrza komórek. Terapia ta nazwana została HAART (*highly active antiretroviral therapy* – wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa) i stosowana jest od 1997 roku. Złożona jest z kombinacji kilku leków (przynajmniej trzech) należących do następujących grup [21, 30, 47, 149] (Ryc. 5):

- nukleotydowe i nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), np.: zydowudyna, didanozyna, stawudyna, lamiwudyna, tenofowir,
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), np.: newirapina, efawirenz,
- inhibitory proteazy (PI), np.: sakwinawir, nelfinawir, lopinawir, atazanawir,
- inhibitory fuzji: enfuwirtide



Rycina 5. Etapy cyklu życiowego HIV i możliwości ich blokowania. (T. Stokłosa: Wtórne niedobory odporności. W: J. Gołąb, M. Jakóbiak W. Lasek: Immunologia, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2005)

Leki przeciwwirusowe działają na populację limfocytów CD4 aktywnie replikujących HIV. Komórki dendrytyczne i limfocyty T pamięci, które są głównym rezerwuarem wirusa, nie są wrażliwe na HAART.

Celem leczenia zakażenia HIV jest uzyskanie maksymalnego zmniejszenia HIV-RNA w surowicy krwi, aż do wartości niewykrywalnych (< 50 kopii/ml krwi metodą PCR) oraz odbudowanie odporności komórkowej przez zwiększenie liczby limfocytów CD4 [6, 30, 149].

HAART stosuje się zawsze u pacjentów, u których rozpoznano AIDS (obecna choroba wskaźnikowa lub liczba limfocytów CD4 we krwi niższa niż  $200 \text{ kom./mm}^3$ ). W przypadku pacjentów bez objawów chorobowych rozważa się leczenie u tych, u których liczba limfocytów CD4 jest niższa niż  $350 \text{ kom./mm}^3$  niezależnie od wielkości wiremii HIV-RNA oraz u tych, u których liczba limfocytów CD4 jest wyższa od  $350 \text{ kom./mm}^3$  oraz wiremia HIV-RNA jest wyższa niż 100 000 kopii/ml krwi [30].

Terapia antyretrowirusowa znacznie wydłuża życie pacjentów oraz poprawia jego jakość. Obciążona jest jednak wieloma ograniczeniami wynikającymi między innymi z szeregu działań niepożądanych, narastającej lekooporności, wysokich kosztów leczenia, a więc w wielu krajach braku powszechnego dostępu do tej terapii oraz limitowanej ilości preparatów [33].

Dotychczas brak jest leków i metod leczenia powodujących eradykację HIV, czyli zupełne wyeliminowanie wirusa z zakażonego organizmu. Wciąż poszukuje się

nowych leków mających blokować inne etapy cyklu życiowego wirusa, np. inhibitory integrazy, lub leków działających w miejscach niedostępnych dla HAART (OUN, jądra, komórki dendrytyczne i limfocyty pamięci). Poszukuje się także preparatów pobudzających układ odpornościowy pacjenta, aby umożliwić pełną jego regenerację; takimi środkami mogłyby być interleukiny [90, 91].

Duże nadzieje w opanowaniu epidemii AIDS na świecie pokłada się w skonstruowaniu skutecznej szczepionki. Obecnie prowadzone badania są dwukierunkowe. Pierwszy z nich ma na celu opracowanie szczepionki „klasycznej”, a więc zapobiegającej zakażeniu. Drugi natomiast polega na stworzeniu szczepionki terapeutycznej, stosowanej u już zakażonych pacjentów, celem poprawy u nich odporności [12].

Podstawowymi problemami związanymi z przygotowaniem szczepionki są: brak skutecznej odpowiedzi immunologicznej kontrolującej replikację HIV u większości zakażonych, zdolność wirusa do latencji, ukrywania się wewnątrz komórki przez długi czas, znaczna zmienność HIV z istnieniem wielu podtypów wirusa, skomplikowana struktura białek otoczkowych wirusa z konserwatywnymi epitopami niedostępnymi dla przeciwciał, droga zakażenia przez błony śluzowe, złożoność mechanizmów powodujących destrukcję układu odporności i brak dobrego doświadczalnego modelu zwierzęcego (model najbliższy zakażeniom u ludzi to infekcja SIV u makaków) [14, 23, 40, 74, 122].

## **1.2. Wirusowe zapalenie wątroby typu B**

### **1.2.1. Czynniki etiologiczne**

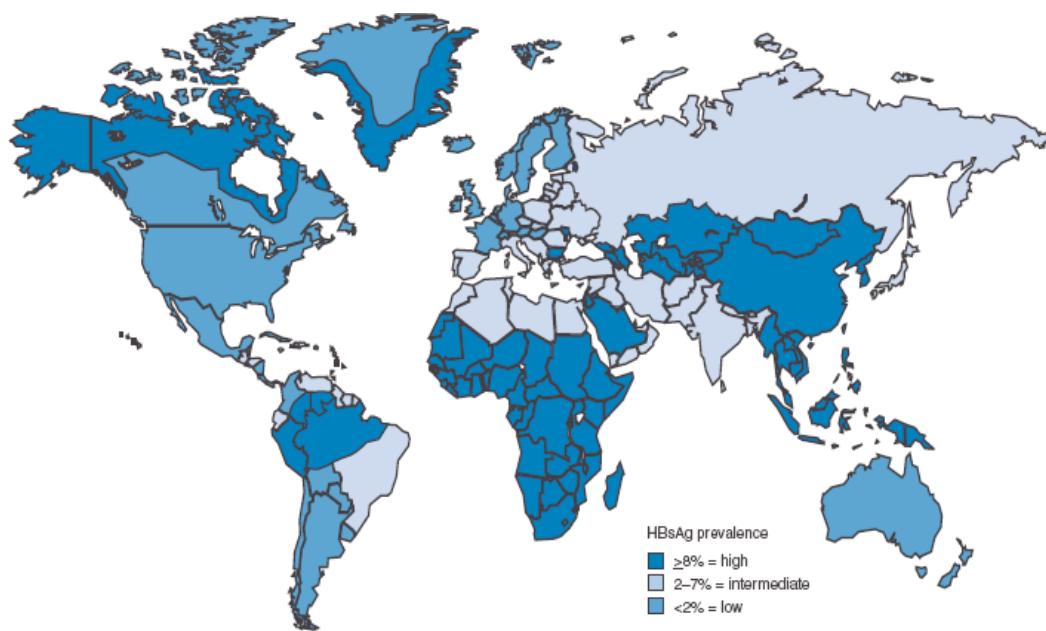
Wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B) jest chorobą wywołaną przez wirusa HBV należącego do *Hepadnaviridae*. Wyodrębniono 8 genotypów wirusa oznaczonych literami od A do H. HBV jest wirusem hepatotropowym o specyficznej budowie materiału genetycznego, częściowo dwuniciowego, kolistego DNA z jedną nicią niekompletną. DNA wraz z polimerazą DNA umieszczone są w rdzeniu wirusa. Rdzeń zawiera także białko HBcAg (*hepatitis B core antigen*) i białko HBeAg (*hepatitis B e antigen*). Na powierzchni (otoczce) wirusa obecne są antygeny HBsAg (*hepatitis B surface antigen*). HBV ma unikalny cykl replikacyjny, który polega na tym, że wirus powiela swój DNA na matrycy RNA dzięki aktywności RNA-zależnej polimerazy DNA [51, 146].

HBV po wejściu do hepatocyta przy pomocy bliżej nieokreślonego receptora wiąże się z błonami wewnątrzkomórkowymi i uwalnia z otoczki. Następnie rdzeń zawierający DNA jest przenoszony do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do integracji z DNA komórki zakażonej i powstaje specyficzna postać DNA-HBV zwana cyklicznym kowalentnie zamkniętym DNA (cccDNA). Ccc-DNA służy jako matryca transkrypcji w mRNA. W procesie translacji powstają białka powierzchniowe i rdzeniowe wirusa oraz białko X i polimeraza. Następnie dochodzi do powstania progenomowego kapsydu wirusa zawierającego RNA wirusa. W procesie odwrotnej transkrypcji na jego matrycy powstaje DNA wirusowy. Dojrzały rdzeń ulega związaniu z błonami siatki endoplazmatycznej, gdzie produkowane są białka otoczki i ulega opłaszczeniu, tworząc w pełni uformowany wirion eksportowany z komórki wątrobowej lub HBV-DNA wraca do jądra komórkowego hepatocyta i tam ulega przekształceniu w ccc-DNA. Ccc-DNA często jest nazywany minichromosomem wirusowym. Ta postać DNA jest bardzo odporna na działanie leków przeciwwirusowych i jest odpowiedzialna za nawroty wzv B pomimo przebytego leczenia dostępnymi preparatami. Stwierdzenie obecności ccc-DNA w hepatocytach osób po wyleczeniu ostrego wzv B świadczy o tzw. minireplikacji wirusa HBV; badania te nie są jednak wykorzystywane w praktyce [1, 51].

### **1.2.2. Sytuacja epidemiologiczna**

Według danych WHO, na świecie jest przeszło 350 milionów osób przewlekle zakażonych HBV. Z powodu następstw HBV umiera rocznie 0,5-1,2 milionów chorych [146]. Rozpowszechnienie zakażenia jest zróżnicowane i kształtuje się w różnych krajach w przedziale 0,1-20%. Najwięcej zakażonych żyje w krajach Azji Południowo-Wschodniej i Wyspach Pacyfiku (powyżej 8% populacji miejscowej oraz około 75% populacji globalnej). Najmniej zakażeń jest w krajach Ameryki Północnej, Europy Zachodniej i Północnej oraz w Australii (poniżej 2% populacji) (Ryc. 6) [51, 82].





Rycina 6. Rozmieszczenie geograficzne przewlekłego wzw B w 2002 roku  
(WHO, Hepatitis B, 2002, [www.who.int./ecm](http://www.who.int./ecm))

W Polsce do 1985 roku rejestrowano rocznie 15-16 tysięcy przypadków nowych zachorowań na wzw B, z przeciętną zapadalnością 43,6/100 tys. mieszkańców (na podstawie danych Państwowego Zakładu Higieny). Od tego czasu zapadalność ulegała stałemu obniżaniu i w 2003 roku wyniosła 4,7/100 tys. mieszkańców (1 812 przypadków) [67]. Nadal jednak jest ona wyższa niż średnia w Unii Europejskiej, która wynosi 3,0/100 tys. mieszkańców [146].

Spadek liczby zachorowań na wzw B w Polsce od połowy lat osiemdziesiątych dwudziestego wieku epidemiolodzy wiążą z poprawą sposobów sterylizacji sprzętu i materiałów medycznych oraz wprowadzonym programem szczepień. Poprawa sytuacji epidemiologicznej nie oznacza jednak rozwiązania problemu, gdyż stale rozpoznaje się przypadki przewlekłego zapalenia wątroby, do którego doszło w przeszłości, wymagające leczenia, a także przypadki marskości wątroby lub pierwotnego raka wątroby związanego z zakażeniem HBV.

### 1.2.3. Obraz kliniczny

Do zakażenia wirusem HBV dochodzi drogą parenteralną, głównie przez krew, seksualną i perinatalną.

Najczęstszą postacią zakażenia u osób dorosłych jest ostre, samoograniczające się wirusowe zapalenie wątroby (wzw) rozwijające się po 28-180 dniach okresu wylegania. Schorzenie może przebiegać w postaci żółtaczkowej z cholestazą lub bez, albo też w postaci beżółtaczkowej, występującej 5-15 razy częściej zwłaszcza u dzieci poniżej 5rż [57, 100, 101]. Przebieg typowy charakteryzuje się wystąpieniem fazy prodromalnej związanej z obecnością kompleksów immunologicznych, przypominającej chorobę posurowiczą [32]. Częstymi objawami wówczas są dolegliwości rzekomogrypwe z bólami stawów i krótkotrwałą gorączką oraz rzadko zmiany skórne w postaci wysypek. W okresie przedżółtaczkowym (o ile żółtaczka wystąpi) dołączają się uczucie wyczerpania, bóle mięśni oraz dolegliwości dyspeptyczne, jak brak łaknienia, nudności i niekiedy wymioty, mierne powiększenie i tkliwość wątroby. Ściemnienie moczu poprzedza o kilka dni wystąpienie żółtaczki. Pojawienie się żółtaczki wiąże się najczęściej z zanikiem dolegliwości subiektywnych. W rzadkich postaciach cholestatycznych charakterystyczny jest świąd skóry. Powyższe objawy trwają najczęściej 4-6 tygodni.

W badaniach biochemicznych, które są podstawą rozpoznania ostrego wzw, stwierdza się zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT). Typowe jest też zmniejszenie stosunku AspAT/AlAT (tzw. wskaźnik de Ritisa <1) [68]. Podstawowymi badaniami określającymi etiologię wzw są badania serologiczne. W ostrym wzw B stwierdza się w surowicy krwi antygeny HBs i HBe oraz zawsze przeciwciała anty-HBc w klasie IgM. W okresie zdrowienia dowodem serologicznym na eliminację HBV jest pojawienie się przeciwciał anty-HBe, poprzedzone zanikiem antygeny HBe, oraz przeciwciał anty-HBs [57, 68, 100, 101].

Zmianom wątrobowym w przebiegu ostrego wzw B mogą niekiedy towarzyszyć zmiany chorobowe o lokalizacji pozawątrobowej, związane z obecnością kompleksów antygen-przeciwciała. Są to: kłębuszkowe zapalenie nerek, guzkowe zapalenie tętnic, krioglobulinemia, *polymialgia rheumatica*, zapalenie mięśnia sercowego, zespół Guillaina-Barrego [57, 152, 153].

W przebiegu ostrego wzw B u około 0,5 - 1% chorych może dojść do rozwoju nadostrego zapalenia wątroby z ostrą niewydolnością wątroby (*hepatitis fulminans*), cechującego się śmiertelnością sięgającą 80% [110].

U części chorych ostre wzv B nie kończy się wyzdrowieniem, lecz przechodzi w przewlekłe zapalenie. Częstość tego zjawiska związana jest z wiekiem pacjenta. Do rozwoju przewlekłego wzv B dochodzi u 95% noworodków zakażonych w trakcie porodu, u około 50 - 90% dzieci zakażonych HBV przed 5 rokiem życia i u 5 - 10% dzieci starszych i dorosłych. Przewlekłe wzv B rozwija się częściej także u osób z zaburzeniami odporności [39, 51, 82, 110].

Przewlekłe wzv typu B rozpoznaje się u chorych, u których podwyższona aktywność AlAT utrzymuje się dłużej niż 6 miesięcy i są obecne markery serologiczne zakażenia HBV (antygeny HBs i HBe) oraz przeciwciała anti-HBc w klasie IgG. U tych chorych objawy subiektywne mogą nie występować lub być słabo nasilone (najczęściej osłabienie, poboiewania w okolicy wątroby), wątroba czasem jest nieznacznie powiększona, może występować stan podżółtaczkowy, okresowo jest nieznacznie zwiększona aktywność aminotransferaz, synteza białek wątrobowych (np. cholinoesterazy, albuminy, kompleksu protrombiny) jest utrzymana na prawidłowym poziomie. Podstawą rozpoznania stanu zaawansowania zmian w wątrobie jest badanie histologiczne punktu wątroby i ocena nasilenia procesu zapalno-martwiczego i włóknienia wątroby w 5-stopniowej skali (np. według Batts-Ludwiga) [51, 146].

Przewlekłe wzv typu B jest poważną chorobą. Możliwa jest naturalna remisja procesu chorobowego lub przejście w marskość wątroby. Do rozwoju marskości dochodzi w ciągu 5 lat u 8-20% przewlekłe zakażonych HBV. Czynnikiem ryzyka marskiej przebudowy wątroby są: płeć męska, spożywanie alkoholu i współzakażenie wirusami HCV, HDV lub HIV [110].

Wirus HBV, podobnie jak HCV, jest uznanym biologicznym czynnikiem karcynogennym (drugim co do częstości po paleniu papierosów) i odpowiada za 80% przypadków pierwotnego raka wątroby [51].

#### **1.2.4. Leczenie**

Ostre wzv typu B leczy się objawowo. Lista leków stosowanych w przewlekłym wzv typu B jest coraz dłuższa. Można je podzielić na działające pośrednio, np. interferon-alfa (konwencjonalny i pegylowany) oraz bezpośrednio przeciwwirusowo, np. lamiwudyna, adefowir dipiwoksylu, entekawir, tenofowir. W Polsce zarejestrowane są obecnie (XII 2006) interferon-alfa, lamiwudyna i adefowir. Leki te są stosowane w monoterapii lub w schematach łączących dwa leki. U pacjentów z koinfekcją HIV/HBV, którzy nie wymagają leczenia HAART, stosowane są

interferon-alfa, adefowir lub entekawir, natomiast u leczonych antyretrowirusowo wykorzystuje się leki o podwójnym działaniu (HBV i HIV): lamiwudynę, emtricitabinę i tenofowir [8, 17, 92, 117, 132]. Obecnie skuteczność leczenia w zakresie eliminacji HBV-DNA i serokonwersji w układzie HBe wynosi około 40% [100, 101, 120].

Ze względu na brak w pełni skutecznych metod leczenia oraz występowanie poważnych powikłań spowodowanych przewlekłym zakażeniem HBV stosowanie czynnej profilaktyki wzv typu B jest szczególnie istotne.

### **1.3. Szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B**

#### **1.3.1. Postęp w badaniach nad szczepionkami**

Szczepionką nazywamy preparat, w skład którego wchodzi antygeny drobnoustrojów chorobotwórczych, po podaniu których organizm wytwarza swoistą odpowiedź immunologiczną, zabezpieczającą przed zakażeniem danym mikroorganizmem [78].

Idealna szczepionka powinna zawierać antygen, który po jednorazowym podaniu indukuje trwałą i swoistą odporność u 100% szczepionych nie wywołując żadnych działań niepożądanych. Większość szczepionek obecnie stosowanych jest daleka od ideału, wymaga kilku dawek podawanych drogą pozajelitową, jak również dawek przypominających po kilku latach. Ponadto u części szczepionych obserwuje się różne działania niepożądane o zmiennym nasileniu.

Wytworzenie szczepionki polega na zmianie właściwości drobnoustroju lub jego produktów w taki sposób, aby nie były one toksyczne dla ustroju, a jednocześnie zachowały immunogenność, czyli zdolność wywołania swoistej reakcji immunologicznej.

Obecnie stosowane technologie pozyskiwania antygenów do produkcji swoistych szczepionek umożliwiają ich podział na 4 grupy [78]:

- zawierające żywe drobnoustroje o zmodyfikowanych właściwościach (szczepionki atenuowane, np. przeciw odrze),
- zawierające martwe drobnoustroje inaktywowane chemicznie lub termicznie (szczepionki inaktywowane, np. przeciw wściekliczynie),
- zawierające oczyszczone produkty drobnoustrojów (antygeny powierzchniowe, toksyny, np. szczepionka przeciw tężcowi),

- zawierające produkty rekombinowanego DNA (np. szczepionka przeciw wzv B).

Szczepionki atenuowane są bardziej immunogenne niż pozostałe, zwykle podanie jednej dawki wywołuje trwałą odpowiedź. Duża immunogenność tych szczepionek związana jest z przejściowym namnażaniem się żywych drobnoustrojów w organizmie, zawartością wielu antygenów stymulujących szeroki zakres odpowiedzi immunologicznej i wydłużonym czasem obecności antygeny w organizmie [79, 80].

Szczepionki rekombinowane charakteryzują się natomiast najwyższym poziomem bezpieczeństwa, nie zawierają zanieczyszczeń biologicznych i w ukierunkowany sposób stymulują odpowiedź immunologiczną. Rekombinacja DNA w komórkach drożdży, bakterii *Escherichia coli* czy liniach komórkowych Vero polega na wbudowaniu w genom odpowiedniego genu kodującego określone białko o właściwościach antygenowych. W wielostopniowym procesie uzyskuje się wysoce oczyszczony antygen o zachowanej immunogenności [108].

Skuteczność szczepionki zależy przede wszystkim od rodzaju i dawki użytego antygeny, drogi podania, zawartości adiuwanty oraz stanu klinicznego, a w szczególności funkcji układu immunologicznego osoby szczepionej. Wyróżnia się dwa rodzaje skuteczności – laboratoryjną i kliniczną. Skuteczność laboratoryjna oznacza odsetek populacji docelowej, który po podaniu szczepionki posiada mierzalne wskaźniki jej efektu, na przykład przeciwciała. Skuteczność kliniczna to odsetek populacji docelowej, który po podaniu szczepionki będzie zabezpieczony przed wystąpieniem zachorowania. Zazwyczaj skuteczność laboratoryjna jest wyższa od klinicznej ze względu na różne czynniki indywidualne i środowiskowe.

Dawka antygeny w szczepionce jest ustalana eksperymentalnie, tak aby uzyskać maksymalną odpowiedź przy najmniejszych działaniach ubocznych. Schemat szczepienia również ustalany jest doświadczalnie.

Adiuwanty to substancje dodawane do szczepionki mające zwiększyć naturalną zdolność antygeny do wywołania odpowiedzi immunologicznej. Same nie wykazują właściwości antygenowych, lecz spowalniają uwalnianie antygeny z miejsca podania. Obecnie jako adiuwanty stosowane są związki gliny, które wywołują miejscowe odczyny zapalne w miejscu podania szczepionki.

Szczepionki zawierają także substancje konserwujące. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi WHO nowe szczepionki powinny być wolne od związków rtęci (tiomersal) i fenolu, jako konserwantów. Przeprowadzone badania wykazały, że w niektórych przypadkach sumaryczna dawka rtęci po zakończeniu szczepień ochronnych

w pierwszym roku życia dziecka przekracza dopuszczalne normy. W badaniach eksperymentalnych tiomersal wykazywał silne działanie neurotoksyczne u zwierząt laboratoryjnych [44, 56].

### **1.3.2. Wpływ szczepienia na układ odpornościowy**

Szczepienie zapoczątkowuje łańcuch procesów zbliżonych do naturalnego kontaktu z antygenem, które prowadzą do aktywacji komórek immunokompetentnych i wytwarzania cytokin oraz swoistych przeciwciał. Ochronny efekt szczepień jest ściśle związany z komórkami pamięci immunologicznej, które zapewniają szybką indukcję syntezy przeciwciał przy kolejnych kontaktach z antygenem. Dla większości szczepionek znane są tak zwane zabezpieczające stężenia przeciwciał, czyli takie, które chronią przed zakażeniem po kontakcie z przeciętną dawką zakażającą drobnoustroju. Zwiększenie dawki zakażającej lub upośledzenie czynności układu odporności przez dodatkowe choroby może, mimo zabezpieczającego stężenia przeciwciał, doprowadzić do objawowego zakażenia [105].

Wykazano, że oprócz stężenia przeciwciał, istotne znaczenie w odporności poszczepiennej mają również ich jakościowe cechy, takie jak przynależność do podklasy IgG (1, 2, 3, 4), powinowactwo do antygeny, zdolność wiązania dopełniacza, obecność przeciwciał wydzielniczych klasy IgA w błonach śluzowych oraz prawidłowo funkcjonujące mechanizmy pamięci immunologicznej [44].

Czas utrzymywania się odporności poszczepiennej jest związany z wyjściowym stężeniem przeciwciał wytworzonych bezpośrednio po zakończeniu szczepienia podstawowego. Ocenia się go zwykle po 4 tygodniach od zakończenia szczepienia. U osób z prawidłowo funkcjonującym układem odporności stężenie przeciwciał zmniejsza się zgodnie ze skalą logarytmiczną. Jednak jest to proces dynamiczny, zależny od wielu różnych czynników, np. od ponownych kontaktów z antygenem obecnym w środowisku. Jeżeli kontakty z danym drobnoustrojem są rzadkie, jak w przypadku tężca czy błonicy, to dochodzi do stopniowego wygasania odporności, co powoduje konieczność wykonywania szczepień przypominających [78, 80].

### **1.3.3. Wpływ układu odporności na skuteczność szczepień**

Brak odpowiedzi poszczepiennej pomimo prawidłowo przeprowadzonego szczepienia obserwuje się u średnio 5% klinicznie zdrowych osób (tzw. *non-*

*responders*). Przyczyną tego zjawiska są prawdopodobnie uwarunkowane genetycznie zaburzenia prezentacji antygenów oraz funkcji limfocytów B [80, 105].

Znacznie wyższy odsetek nieskuteczności szczepień obserwuje się u osób z udowodnionymi pierwotnymi lub wtórnymi zaburzeniami odporności wynikającymi z choroby podstawowej i/lub stosowanego leczenia (immunoterapia, choroba nowotworowa, cukrzyca, niewydolność nerek, AIDS). Osoby te wymagają często odrębnych schematów szczepień. Podobnie osoby w podeszłym wieku znacznie gorzej odpowiadają na szczepienia, co jest związane z fizjologicznym zmniejszeniem sprawności układu immunologicznego [41, 72, 151].

#### **1.3.4. Rodzaje szczepionek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B**

Pierwsze badania eksperymentalne nad szczepionką przeciw wzv typu B miały miejsce w 1970 roku. Materiałem wyjściowym do jej produkcji była surowica zdrowych nosicieli, o wysokim mianie antygenów HBs, stąd późniejsza nazwa – szczepionka plazmatyczna [66]. Zastosowanie szczepionki plazmatycznej weszło do praktyki klinicznej po opublikowaniu badań zespołu Hillemana z Instytutu Mercka w USA w 1975 roku [50]. Kolejnymi „milowymi krokami”, które doprowadziły do rejestracji w 1981 roku i dopuszczenia w USA do powszechnego użytku w 1982 roku pierwszej szczepionki plazmatycznej, były dane Szmunessa i wsp. dotyczące skuteczności szczepień u homoseksualistów oraz Maupasa i wsp. u dzieci senegalskich [86, 125]. Szczepionka ta charakteryzuje się znaczą immunogennością i bezpieczeństwem stosowania, pozostając w niektórych krajach świata w użyciu po dzień dzisiejszy.

Ze względu na problemy ze znalezieniem odpowiednich dawców krwi i ryzyko transmisji patogenów przenoszonych drogą krwionośną, trwały dalsze prace badawcze mające na celu udoskonalenie dotychczasowej szczepionki poprzez wykorzystanie osiągnięć biologii molekularnej. Szczepionki II generacji, zwane rekombinowanymi, są produkowane w oparciu o metody rekombinacji genetycznej DNA wirusa HBV i ekspresję genu kodującego antygen HBs w komórkach drożdży *Sacharomyces cerevisiae* lub *Hansenula polymorpha* [85]. Komórki bakteryjne *Escherichia coli* zawierające sklonowany gen odpowiedzialny za syntezę HBs nie znalazły zastosowania w produkcji szczepionki na dużą skalę. W Polsce zarejestrowanych jest kilka szczepionek przeciw wzv typu B, które są szczepionkami II generacji: Engerix B firmy

Smith Kline Beecham, HBvaxPro firmy Merck Sharp & Dohme, Euvax B firmy LG Chemical i Hepavax Gene firmy Green Cross Vaccines Corporation.

Szczepionki III generacji prócz antygeny HBs zawierają także inne białka kodowane przez gen S wirusa HBV, jak podjednostki pre-S1 i pre-S2. Wytwarzane są na drodze rekombinacji genetycznej z wykorzystaniem komórek ssaków. Szczepionki te cechuje wyższa immunogenność od szczepionek II generacji [55]. Przykładem szczepionki III generacji jest preparat GenHevac B firmy Aventis Pasteur, dotychczas nie zarejestrowany w Polsce.

Znaczne nadzieje wiąże się z pracami nad uzyskaniem szczepionek roślinnych, które będą mogły być podawane jednorazowo doustnie, a koszt ich produkcji być może będzie niewielki [83, 127].

Niepokojące jest zjawisko powstawania opornych na działanie szczepionki zmutowanych szczepów bakteryjnych lub wirusowych (*vaccine escape mutants*). Dotyczy to także wirusa HBV, u którego na skutek powszechnych szczepień doszło do selekcji mutantów w zakresie determinanty „a” antygeny HBs. Mutacja ta nie zmniejsza zjadliwości wirusa, natomiast powoduje osłabienie siły jego wiązania z przeciwciałami anti-HBs, przez co umożliwia mu inwazję i namnażanie mimo obecnych w organizmie przeciwciał. Rozpowszechnienie mutantów jest niewielkie, ale modele symulacyjne sugerują, że w ciągu kilkudziesięciu lat mutanty wyprą pierwotne formy HBV i prawdopodobnie będzie konieczna zmiana składu antygenowego szczepionki [7, 48, 133].

### **1.3.5. Zalecenia dotyczące szczepień przeciw wzv typu B**

W Polsce szczepienie przeciw wzv typu B zostało włączone do Programu Szczepień Ochronnych w 1989 roku. Światowa Organizacja Zdrowia zaleciła w 1992 roku włączenie tego szczepienia do rutynowych programów uodparniania we wszystkich krajach [144].

W Polskim Programie Szczepień Ochronnych na 2005 rok obowiązkowe są szczepienia przeciw wzv typu B niemowląt od pierwszego dnia życia, młodzieży w 14 roku życia oraz osób dorosłych z grup szczególnego ryzyka zakażenia. Do tych grup zwiększonego ryzyka wchodzi:

- osoby wykonujące zawód medyczny,
- uczniowie średnich i policealnych szkół medycznych oraz studenci akademii medycznych,



- osoby z bliskiego otoczenia chorych na wzv typu B i nosicielei HBV (domownicy, osoby przebywające w zakładach opiekuńczych, wychowawczych i zamkniętych),
- chorzy z przewlekłym uszkodzeniem nerek lub wątroby,
- zakażeni wirusem HIV oraz osoby z przewlekłym, nabytym lub wrodzonym niedoborem odporności,
- osoby przygotowywane do zabiegu operacyjnego w krążeniu pozaustrojowym [89].

Szczepionkę można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami przy zachowaniu różnych miejsc podania, można także poszczególne preparaty rekombinowane stosować zamiennie.

Podstawowa metoda szczepień przeciw wzv typu B u dorosłych obejmuje 3 dawki podane według schematu: 0 – 1 - 6 miesięcy. Alternatywny schemat szczepień jest czterodawkowy 0 – 1 – 2 - 12 miesięcy. Szczepionkę należy podawać domięśniowo w mięsień naramienny, w wyjątkowych sytuacjach podskórnie u pacjentów z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia. Droga podania dożylna jest przeciwwskazana z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej [77].

Przeciwwskazaniem do szczepienia przeciw wzv typu B jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki, szczepienie należy odroczyć w przypadku ostrych zakażeń przebiegających z gorączką. Nie ma przeciwwskazań do szczepienia kobiet ciężarnych i karmiących piersią [20]. Nie opisano działań niepożądanych w przypadku zaszczepienia przewlekłych nosicieli antygeny HBs lub osób z zabezpieczającym mianem przeciwciał anti-HBs [20].

Doświadczalnie ustalono, że ochronne miano przeciwciał anti-HBs po szczepieniu przeciw wzv typu B wynosi  $\geq 10$  IU/l [46]. Po zastosowaniu szczepionki rekombinowanej miana takie uzyskuje 90-100% szczepionych [62]. Jest jednak znaczna grupa osób, w tym z niektórymi chorobami przewlekłymi, którzy nie wytwarzają pożądanego miana przeciwciał.

I tak gorsza odpowiedź na szczepienie występuje u osób w podeszłym wieku, u płci męskiej, w otyłości, u palaczy tytoniu, u chorych z przewlekłymi chorobami nerek, cukrzycą, alkoholową chorobą wątroby, zakażeniem HIV, immunosupresją spowodowaną chorobą lub lekami. Ochronnego miana przeciwciał można także nie uzyskać z powodu błędów metodycznych, jak w przypadku nieprawidłowego podania szczepionki, złego jej przechowywania lub stosowania po upływie terminu ważności [62]. Wykazano również, zwłaszcza w populacji chorych hemodializowanych i zakażonych HIV, zależność pomiędzy odpowiedzią na szczepienia a układem

antygenów zgodności tkankowej. Brak odpowiedzi na immunizację antygenem HBs jest znamienne częściej skojarzony z obecnością HLA DR3, DR7 i DQ2 [3, 104, 137]. Obecność antygeny HLA DR7 współistnieje z wysokim stężeniem TNF alfa, które również koreluje z brakiem odpowiedzi na szczepienie [43]. W grupie tej opisano również częstsze występowanie pojedynczego antygeny HLA-A1 i/lub HLA-B8 i/lub Cw4 w układzie homozygotycznym [121]. Osoby nie reagujące na szczepienia częściej wykazują brak allelu HLA A2, od którego zależy potencjalna zdolność do odpowiedzi limfocytów T cytotoksycznych na antygeny powierzchniowe HBV [116, 138].

Nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy konieczne i kiedy jest podawanie dawek przypominających szczepionki. Dynamika spadku ochronnego miana przeciwciał anti-HBs jest osobniczo zmienna, zależy od jego wartości wyjściowych oraz zastosowanego schematu immunizacji. Miano ochronne przeciwciał może utrzymywać się kilkanaście lat [86, 139, 141, 153]. Ponadto u osób z niskimi mianami anti-HBs i u tych, które je utraciły po prawidłowym szczepieniu, nowa ekspozycja na zakażenie HBV wywołuje natychmiastową produkcję przeciwciał, zanim jeszcze namnoży się czynnik zakaźny i rozwinie się choroba. Dzieje się tak dzięki zdolności antygeny HBs wzbudzania trwałej odporności poprzez pobudzenie limfocytów T. Na tej drodze indukcji powstają komórki pamięci immunologicznej odpowiedzialne za wieloletnią odporność, a pobudzone limfocyty T pomocnicze (Th) powodują uaktywnienie limfocytów B, w wyniku czego dochodzi do produkcji swoistych anti-HBs [15, 34, 44, 150, 140]. Tak dzieje się u osób zdrowych, natomiast u pacjentów przewlekle chorych oraz z niedoborami odporności nie można być pewnym, że pamięć immunologiczna będzie wystarczająca w sytuacjach, gdy poziom przeciwciał będzie niższy od ochronnego. Dlatego Polski Program Szczepień Ochronnych na rok 2005 oraz WHO i CDC zalecają podawanie dawek przypominających szczepionki u przewlekle chorych, np. pacjentów dializowanych lub z AIDS [16, 17, 18, 89, 146].

## **2. Cele pracy**

Celem pracy jest:

1. Ocena skuteczności standardowego szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u chorych zakażonych wirusem HIV.
2. Ocena skuteczności szczepienia dodatkowymi dawkami szczepionki u chorych, którzy nie osiągnęli ochronnego miana przeciwciał anti-HBs po standardowym szczepieniu.
3. Analiza wpływu na odpowiedź poszczepienną takich czynników, jak: wiek i płeć chorych, dodatkowe zakażenie HCV, zaawansowanie zakażenia HIV, leczenie antyretrowirusowe.
4. Ocena wpływu szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B na przebieg zakażenia HIV.

### **3. Materiał i metodyka**

#### **Grupa badana**

Badania przeprowadzono w grupie 54 osób dorosłych zakażonych wirusem HIV, pacjentów Poradni Nabytych Niedoborów Odporności przy Klinice Chorób Zakaźnych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Grupę stanowiło 20 kobiet (37%) oraz 34 mężczyzn (63%) w wieku od 20 do 64 lat (średnia 35 lat). Dziewiętnastu chorych (35,%) było w wieku od 20 do 30 lat, 22 chorych (40,7%) w wieku od 31 do 40 lat, 13 chorych (24,1%) w wieku powyżej 40 lat. Różnice te nie były statystycznie istotne ( $p > 0,05$ ) (Tab. II)

#### **Grupa kontrolna**

W grupie kontrolnej było 56 zdrowych, dorosłych ochotników, w tym 31 kobiet (55,4%) i 25 mężczyzn (44,6%) w wieku od 20 do 58 lat (średnia 34,5 lat). Dwadzieścia trzy osoby (41,1%) były w wieku od 20 do 30 lat, 19 osób (33,9%) w wieku od 31 do 40 lat, 14 osób (25%) w wieku powyżej 40 lat. Różnice te nie były statystycznie istotne ( $p > 0,05$ ) (Tab. II).

Zakażenie HIV u osób w grupie kontrolnej wykluczono przy pomocy oznaczenia przeciwciał anti-HIV (test ELISA).

Tabela II. Charakterystyka demograficzna badanych grup

Grupa	N	Wiek (lata)		Płeć			
		$x \pm SD$	min - max	Mężczyźni		Kobiety	
Badana	54	$35,0 \pm 9,0$	20 – 64	34	(63,0%)	20	(37,0%)
Kontrolna	56	$34,5 \pm 9,6$	20 – 58	25	(44,6%)	31	(55,4%)
Istotność różnic		NS		NS			

Objaśnienia:  $x \pm SD$  – wartość średnia  $\pm$  odchylenie standardowe

NS – różnica nieistotna statystycznie

## **Metodyka**

W obu badanych grupach na podstawie testów serologicznych wykluczono zakażenie wirusem HBV; HBsAg, anty-HBs i anty-HBc IgG oznaczone metodą ELISA były nieobecne.

Wszystkie osoby z grupy badanej i kontrolnej szczepiono przeciw wzv typu B preparatem HBvaxPro firmy Merck Sharp & Dohme w dawce zarejestrowanej dla osób dorosłych, tj. 10 µg antygeny HBs na dawkę. Szczepionkę podawano domięśniowo w mięsień naramienny trzykrotnie według schematu 0 – 1 – 6 miesięcy.

Ponadto grupie chorych zakażonych HIV, którzy po trzeciej dawce szczepionki nie uzyskali ochronnego miana przeciwciał anty-HBs (10 IU/l), podawano dodatkowe pojedyncze dawki w odstępach jednomiesięcznych, maksymalnie do trzech razy.

Stężenie przeciwciał anty-HBs w surowicy krwi oznaczano metodą ELISA po 4-5 tygodniach od podania każdej dawki szczepionki komercyjnym testem Elecsys 1010/2010 firmy Roche na aparacie Modular Analytics E170, którego czułość i swoistość była bliska 100%.

Ocenę skuteczności immunizacji przeprowadzono w odniesieniu do minimalnego zabezpieczającego miana przeciwciał anty-HBs (> 10 IU/l) oraz w pełni zabezpieczającego (> 100 IU/l) [114].

U chorych zakażonych HIV oceniano także przebieg choroby w trakcie immunizacji: oznaczano liczbę limfocytów CD4 i CD8 jeden miesiąc po każdej dawce szczepionki i wiramię HIV jeden miesiąc po trzeciej dawce szczepionki.

Wszystkie badania laboratoryjne, w tym także serologiczne wykonywano w Zakładzie Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (kierownik: prof. dr hab. Jerzy Naskalski).

Analizę subpopulacji limfocytów T CD4+ i CD8+ we krwi obwodowej prowadzono metodą cytometrii przepływową w Pracowni Wirusologii Zakładu Mikrobiologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Krakowie (kierownik: prof. dr hab. Marek Zembala). W analizie tej ocenę odsetka subpopulacji limfocytów T CD4+ i CD8+ łączono z jednoczesnym określeniem bezwzględnej liczby tych komórek, co pozwoliło z jednej strony na zminimalizowanie ilości potrzebnego do badań materiału klinicznego, a z drugiej na zredukowanie błędu pomiaru liczby komórek wynikającego z użycia standardowej metody dwuplatformowej. W tym celu pobierano od chorego do plastikowych próbek zawierających EDTA 50 µl pełnej krwi i następnie inkubowano 15 minut w temperaturze pokojowej w probówkach

TruCount (BD Biosciences Immunocytometry System, San Jose, CA, USA) ze znakowanymi fluorescencyjnie przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD3 PerCP, anty-CD4 FITC, anty-CD8 PE (CD4/CD8/CD3 TriTEST, BD Biosciences) wg instrukcji producenta. Następnie w celu usunięcia erytrocytów do próbek dodawano 450  $\mu$ l buforu lizującego (FACS Lysing Solution, BD Biosciences) i próbki inkubowano 15 minut w temperaturze pokojowej. Po lizie erytrocytów komórki analizowano w cytometrze przepływowym FACSCalibur (BD Biosciences) w programie MultiSET (BD Biosciences), każdorazowo rejestrując dane z 10 000 limfocytów CD3+. Wynik analizy stanowił odsetek limfocytów CD3+CD4+ i CD3+CD8+ spośród wszystkich limfocytów CD3+. Zastosowanie metody „Lyse no wash” oraz użycie próbek TruCount, zawierających jako wzorzec wewnętrzny dokładnie określoną liczbę mikrokuleczek (beads), dodatkowo pozwoliło na podanie liczby komórek w 1  $\mu$ l badanej próbki krwi (metoda jednoplatformowa) [23].

Ilościowe oznaczenie RNA wirusa HIV w osoczu krwi obwodowej pacjentów wykonywano za pomocą testu amplifikacji kwasu nukleinowego in vitro aparatem COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR TEST, version 1.5 (Roche Diagnostics) w Laboratorium Specjalistycznym Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu (kierownik: dr Małgorzata Zalewska). Test ten za pomocą technologii reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) umożliwia oznaczenie ilościowe HIV-1 RNA w zakresie 50 – 750 000 kopii/ml. Badanie opiera się na pięciu głównych procesach: przygotowane próbki, odwrotna transkrypcja docelowego RNA w celu utworzenia komplementarnego DNA (cDNA), amplifikacja PCR docelowego cDNA z wykorzystaniem primerów swoistych dla HIV-1, hybrydizacja amplifikowanego produktu z sondami oligonukleotydowymi swoistymi dla celu oraz wykrycie związanych z sondami zamplifikowanych produktów za pomocą kolorymetrii.

## Metody statystyczne

Analizę statystyczną zebranego materiału przeprowadzono przy pomocy następujących testów nieparametrycznych:

- test Manna-Whitneya do porównywania miana anty-HBs i innych oznaczanych parametrów w dwóch grupach,
- test Kruskal-Wallisa do porównywania miana anty-HBs i innych oznaczanych parametrów w 3 grupach,
- test Wilcoxon do porównywania oznaczeń liczby limfocytów CD4, CD8, wirerii HIV po kolejnych dawkach szczepienia z wynikami przed szczepieniem,
- test niezależności Chi<sup>2</sup> w celu poszukiwania związku pomiędzy uzyskanym mianem anty-HBs a stanem chorych wg poszczególnych 2 lub 3 kategorii oznaczanych parametrów. Test niezależności Chi<sup>2</sup> obliczano więc dla tablic dwudzielczej oraz trójdzielczej. W przypadku stwierdzenia wartości oczekiwanych mniejszych niż 5 stosowano poprawkę Yatesa,
- test frakcji dla porównania dwóch częstości występowania wyrażonych procentowo.

Ponadto oznaczono współczynnik korelacji liniowej r Pearsona dla oceny współzależności liniowej pomiędzy mianem anty-HBs po kolejnych dawkach szczepienia a oznaczaną przed szczepieniem liczbą limfocytów CD4 i CD8 oraz z historii choroby najniższą liczbą limfocytów CD4 i maksymalną wirerią HIV.

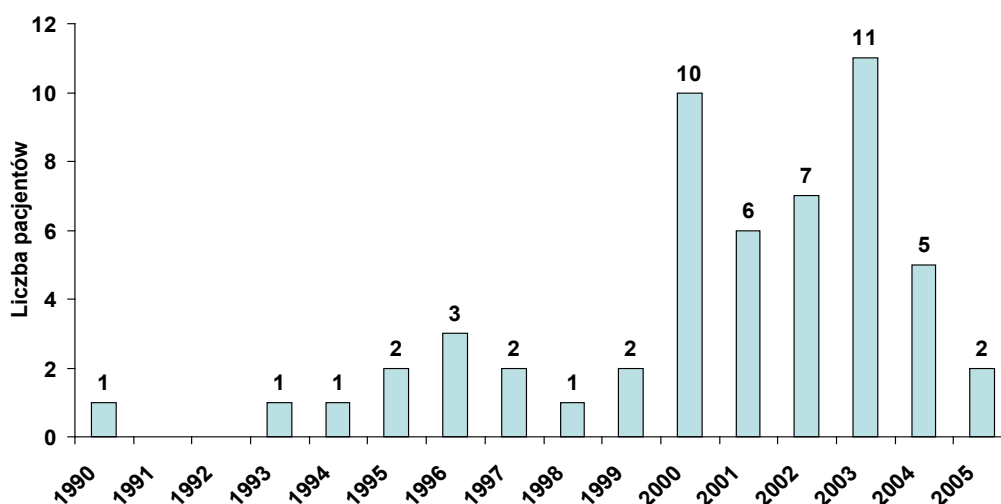
Uzyskane wyniki przedstawiono w formie tabel i wykresów słupkowych oraz liniowych. Na wykresach liniowych zaznaczono „wąsami” odchylenia standardowe. Za statystycznie znamiennej poziom istotności różnic przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

W pracy przyjęto następujące oznaczenia: NS - różnica nieznamiennej statystycznie,  $\bar{x}$  - średnia arytmetyczna i SD - odchylenie standardowe.

Obliczenia wykonano z użyciem pakietu statystycznego STATISTICA 6.0.

## 4. Wyniki

Zakażenie HIV u chorych z grupy badanej rozpoznano między 1990 a 2005 rokiem na podstawie obecności przeciwciał anti-HIV we krwi obwodowej (test ELISA), potwierdzonych testem Western-blot (Ryc. 7).



Rycina 7. Liczba badanych chorych z rozpoznaniem zakażeniem HIV w poszczególnych latach

Charakterystykę chorych włączonych do badania przedstawiono w tabelach III, IV i V.

Trzydziestu dwóch chorych (59,6%), w tym 22 mężczyzn i 10 kobiet, było w trakcie leczenia antyretrowirusowego (HAART) trwającym od 6 miesięcy do 4 lat. U 19 osób (35,2%) występowało jednocześnie przewlekłe wzw typu C (Tab. III).

Zaawansowanie zakażenia HIV określono na podstawie danych z historii choroby (najniższa wartość limfocytów CD4, najwyższa wiremia HIV, przebyte choroby wskaźnikowych AIDS) oraz stanu odporności chorych w chwili rozpoczęcia szczepienia (liczba limfocytów CD4, CD8, stosunek CD4/CD8, wiremia HIV we krwi obwodowej).



U 11 chorych (20,4%) występowały w przeszłości choroby wskaźnikowe AIDS. Były to: gruźlica płuc, nawracające bakteryjne zapalenie płuc, pneumocystozowe zapalenie płuc, grzybica przełyku, mięsak Kaposiego i posocznica salmonellozowa (Tab. III).

U 7 chorych (13%) w momencie rozpoczęcia szczepienia liczba limfocytów CD4 we krwi obwodowej była niższa niż 200 kom./ $\mu$ l, u 37 chorych (68,5%) wynosiła od 200 do 500 kom./ $\mu$ l, u 10 chorych (18,5%) była wyższa niż 500 kom./ $\mu$ l. Wiremia HIV w osoczu u 48 chorych (88,9%) była niższa niż 10 000 kopii/ml, u 6 chorych (11,1%) była pomiędzy 10 000 i 50 000 kopii/ml, u nikogo nie przewyższała 50 000 kopii/ml (Tab. III).

Według danych z historii choroby pacjentów stwierdzono, że u 23 chorych (42,6%) najniższa liczba limfocytów CD4 wynosiła poniżej 200 kom./ $\mu$ l, u 25 chorych (46,3%) mieściła się w zakresie 200-500 kom./ $\mu$ l, u 6 chorych (11,1%) wynosiła powyżej 500 kom./ $\mu$ l. Natomiast najwyższa wiremia HIV odnotowana w przeszłości to: u 12 chorych (22,2%) poniżej 10 000 kopii/ml, u 11 chorych (20,4%) pomiędzy 10 000 i 50 000 kopii/ml, u 31 chorych (57,4%) powyżej 50 000 kopii/ml (Tab. III).

U żadnego chorego objętego badaniem na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań laboratoryjnych nie stwierdzono innych zaburzeń (Tab. IV i V).

Tabela III. Charakterystyka grupy badanej

		Grupa badana						Istotność różnic <sup>#</sup>
		Całość (n=54)		Mężczyźni (n=34)		Kobiety (n=20)		
Wiek	20-30 lat	19	(35,2%)	11	(32,4%)	8	(40%)	NS
	31-40 lat	22	(40,7%)	13	(38,2%)	9	(45%)	
	>40 lat	13	(24,1%)	10	(29,4%)	3	(15%)	
Obecność anty-HCV		19	(35,2%)	11	(32,4%)	8	(40%)	NS
Leczenie HAART		32	(59,6%)	22	(64,7%)	10	(50%)	NS
Przebyte choroby wskaźnikowe AIDS *		11	(20,4%)	9	(26,5%)	2	(10%)	NS
CD4 (kom./ $\mu$ l)	<200	7	(13%)	6	(85,7%)	1	(14,3%)	NS
	200-500	37	(68,5%)	23	(62,2%)	14	(37,8%)	
	>500	10	(18,5%)	5	(50%)	5	(50%)	
CD4 min** (kom./ $\mu$ l)	<200	23	(42,6%)	19	(55,9%)	4	(20%)	p=0,037
	200-500	25	(46,3%)	12	(35,3%)	13	(65%)	
	>500	6	(11,1%)	3	(8,8%)	3	(15%)	
CD4/CD8	<0,5	27	(50%)	20	(58,8%)	7	(35%)	NS
	0,5-1	22	(40,7%)	12	(35,3%)	10	(50%)	
	>1	5	(9,3%)	2	(5,9%)	3	(15%)	
HIV RNA (kopii/ml)	<10tys.	48	(88,9%)	31	(91,2%)	17	(85%)	NS
	10tys.-50tys.	6	(11,1%)	3	(8,8%)	3	(15%)	
	>50tys.	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	
HIV RNA max*** (kopii/ml)	<10tys.	12	(22,2%)	7	(20,6%)	5	(25%)	NS
	10tys.-50tys.	11	(20,4%)	6	(17,6%)	5	(25%)	
	>50tys.	31	(57,4%)	21	(61,8%)	10	(50%)	

\* Przebyte choroby wskaźnikowe AIDS: gruźlica płuc, grzybica przetyku, pneumocystozowe zapalenie płuc, mięsak Kaposiego, posocznica salmonellozowa, nawracające zapalenie płuc

\*\* Najniższa liczba limfocytów CD4 wg danych z historii choroby

\*\*\* Najwyższa wartość wirerii HIV wg danych z historii choroby

# dotyczy mężczyźni vs kobiety

Tabela IV. Liczba limfocytów CD4, CD8 i CD3 we krwi chorych grupy badanej przed rozpoczęciem szczepienia

	Grupa badana			Istotność różnic
	Całość (n=54)	Mężczyźni (n=34)	Kobiety (n=20)	
	x ± SD (min – max)	x ± SD (min – max)	x ± SD (min – max)	
CD4 (kom./μl)	373,4 ± 1196,1 (99 – 989)	341,8 ± 188,9 (99 – 870)	426,9 ± 201,3 (190 – 989)	NS
CD8 (kom./μl)	733,3 ± 213,8 (280 – 1280)	757,6 ± 239,9 (280 – 1280)	692,1 ± 157,3 (424 – 1211)	NS
CD4/CD8	0,55 ± 0,32 (0,08 – 1,45)	0,50 ± 0,31 (0,08 – 1,45)	0,64 ± 0,33 (0,26 – 1,44)	NS
CD3 (kom./μl)	1142,6 ± 280,7 (664 – 1812)	1145,5 ± 305,6 (664 – 1812)	1137,3 ± 240,0 (774 – 1564)	NS
CD4 min (kom./μl)	276,9 ± 217,6 (5 – 989)	233,1 ± 199,3 (5 – 789)	351,3 ± 232,0 (18 – 989)	NS

Tabela V. Wyniki badań laboratoryjnych w grupie badanej i kontrolnej

	Grupa badana (n=54)				Grupa kontrolna (n=56)				p
	x	SD	min	max	x	SD	min	max	
Leukocyty ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	5,277	1,301	3,92	8,69	5,093	1,294	4,12	7,91	NS
Erytrocyty ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	4,449	0,570	3,5	5,45	4,630	0,616	3,55	5,45	NS
Hemoglobina (g/dl)	14,6	1,6	11,1	17,1	14,5	1,6	11,5	16,8	NS
Hematokryt (%)	42,0	4,4	37,5	51,5	41,6	3,0	37,3	47,7	NS
Płytki krwi ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	220,0	67,6	125	323	208,1	60,1	183	360	NS
AlAT (IU/l)	33,5	19,4	8	88	23,6	9,6	8	41	p=0,001
AspAT (IU/l)	30,7	14,2	12	74	24,5	9,3	12	35	p=0,01
Bilirubina ( $\mu\text{mol/l}$ )	11,1	4,2	4,4	22,5	11,5	4,3	4,4	17,5	NS
Mocznik (mmol/l)	4,8	1,4	2,5	8,1	4,9	1,3	2,5	8,1	NS
Kreatynina ( $\mu\text{mol/l}$ )	90,2	15,8	63	121	92,7	14,6	63	118	NS
Glukoza (mmol/l)	4,9	0,5	3,8	6,1	4,8	0,6	3,8	6	NS

Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie wybranych badań laboratoryjnych, czyli leukocytów, erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu, płytek krwi, bilirubiny, mocznika, kreatyniny i glukozy (Tab. V). Statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną występowały w zakresie aktywności aminotransferaz AlAT ( $p=0,001$ ) i AspAT ( $p=0,01$ ). W grupie badanej średnie wartości AlAT były znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 33,5 IU/l i 23 IU/l; również średnie wartości AspAT były znamienne wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 30,7 IU/l i 24,5 IU/l). Należy jednak podkreślić, że pomimo tych różnic, średnie aktywności badanych aminotransferaz mieściły się w granicach normy laboratoryjnej (AlAT do 40 IU/l, AspAT do 37 IU/l).

Charakterystykę ochotników z grupy kontrolnej włączonych do badania przedstawiono w tabelach V, VI i VII.

Na podstawie liczby limfocytów CD4 i stosunku CD4/CD8 we krwi obwodowej stwierdzono prawidłowy stan odporności u ochotników. U wszystkich badanych liczba limfocytów CD4 wynosiła powyżej 500 kom./ $\mu$ l, a stosunek CD4/CD8 był powyżej jeden (Tab. VI, VII).

Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań laboratoryjnych nie stwierdzono u ochotników chorób przewlekłych, w tym także zakażenia HCV (Tab. VI).

Tabela VI. Charakterystyka grupy kontrolnej

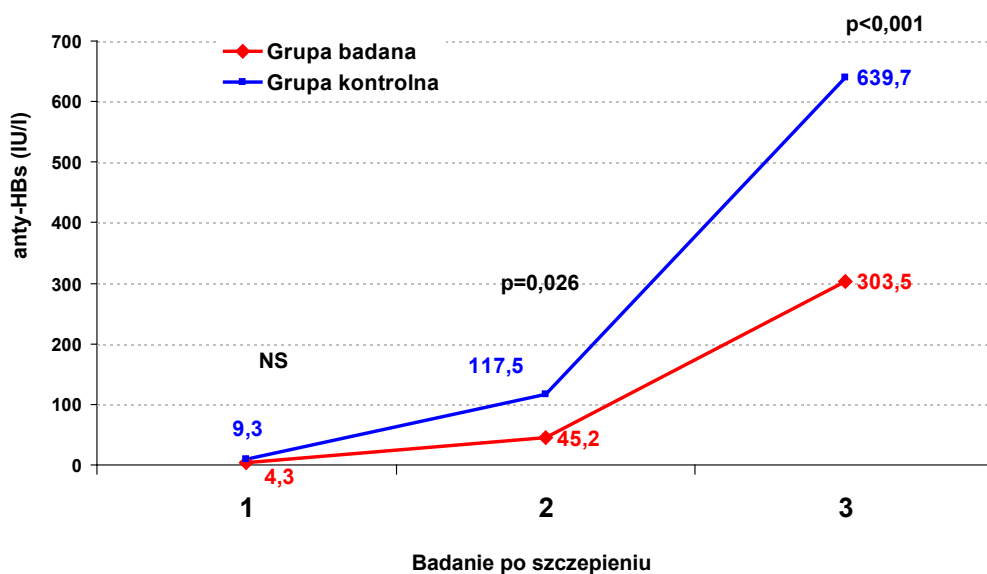
		Grupa kontrolna						Istotność różnic
		Całość (n=56)		Mężczyźni (n=25)		Kobiety (n=31)		
Wiek	20-30 lat	23	(41,1%)	11	(44,0%)	12	(38,7%)	NS
	31-40 lat	19	(33,9%)	6	(24,0%)	13	(41,9%)	
	>40 lat	14	(25,0%)	8	(32,0%)	6	(19,4%)	
Obecność anty-HCV		0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	NS
CD4 (kom./ $\mu$ l)	<200	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	NS
	200-500	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	
	>500	56	(100%)	25	(100%)	31	(100%)	
CD4/CD8	<0,5	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	NS
	0,5-1	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	
	>1	56	(100%)	25	(100%)	31	(100%)	

Tabela VII. Liczba limfocytów CD4, CD8 i CD3 we krwi osób grupy kontrolnej przed rozpoczęciem szczepienia

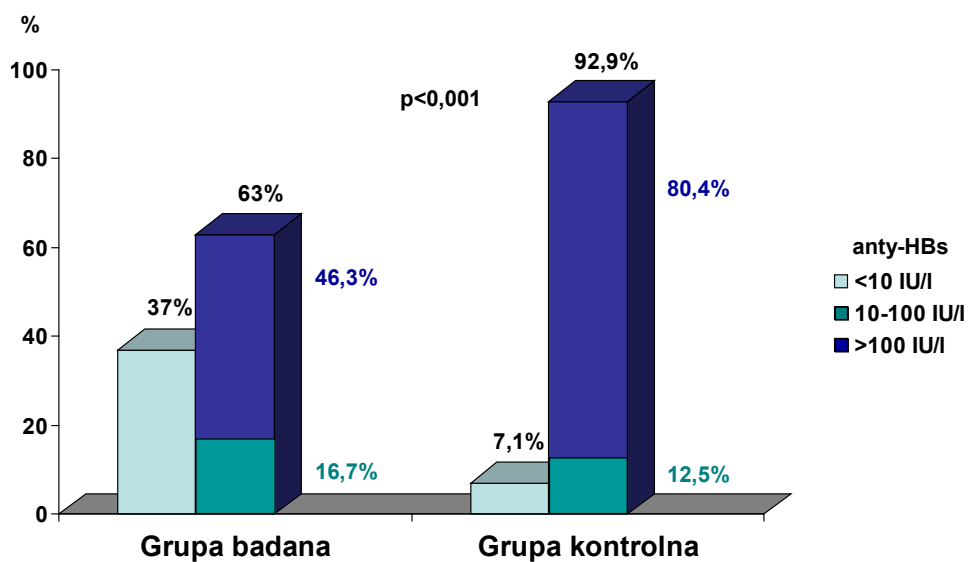
	Grupa kontrolna			Istotność różnic
	Całość (n=56)	Mężczyźni (n=25)	Kobiety (n=31)	
	x ± SD (min – max)	x ± SD (min – max)	x ± SD (min – max)	
CD4 (kom./μl)	769,7 ± 203,1 (504 – 1228)	802,1 ± 225,3 (545 – 1228)	743,5 ± 182,9 (504 – 1062)	NS
CD8 (kom./μl)	423,3 ± 77,6 (270 – 651)	421,0 ± 92,1 (270 – 651)	425,2 ± 65,1 (285 – 590)	NS
CD4/CD8	1,85 ± 0,50 (1,06 – 3,18)	1,97 ± 0,59 (1,06 – 3,18)	1,76 ± 0,41 (1,09 – 2,77)	NS
CD3 (kom./μl)	1384,2 ± 1348,9 (809 – 11156)	1636,8 ± 1999,4 (913 – 11156)	1180,5 ± 204,8 (809 – 1230)	NS

Po pierwszej dawce szczepionki nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w zakresie miana anty-HBs w surowicy krwi chorych grupy badanej (4,3 IU/l) i grupy kontrolnej (9,3 IU/l). Po drugiej dawce szczepionki wystąpiła statystycznie znamienna różnica pomiędzy grupą badaną (45,2 IU/l) i kontrolną (117,5 IU/l) w wartościach miana anty-HBs ( $p = 0,026$ ). Po trzeciej dawce szczepionki średnie miano anty-HBs uległy istotnemu zwiększeniu w obu grupach, z tym że w grupie badanej były statystycznie znacznie niższe (303,5 IU/l) niż w grupie kontrolnej (639,7 IU/l) ( $p < 0,001$ ) (Ryc. 8).

Ogółem ochronne miano anty-HBs (powyżej 10 IU/l) po trzeciej dawce szczepionki osiągnęły 52 osoby (92,9%) z grupy kontrolnej i 34 chorych (63%) zakażonych HIV. Miano anty-HBs powyżej 100 IU/l w grupie kontrolnej (80,4%) występowało około 2 razy częściej niż w grupie badanej (46,3%), a różnice te były statystycznie znaczne na poziomie  $p < 0,001$  (Ryc. 9).



Rycina 8. Miano anti-HBs w surowicy krwi u osób grupy badanej i kontrolnej po kolejnych dawkach szczepionki



Rycina 9. Częstość występowania różnego miana anti-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u osób grupy badanej i kontrolnej

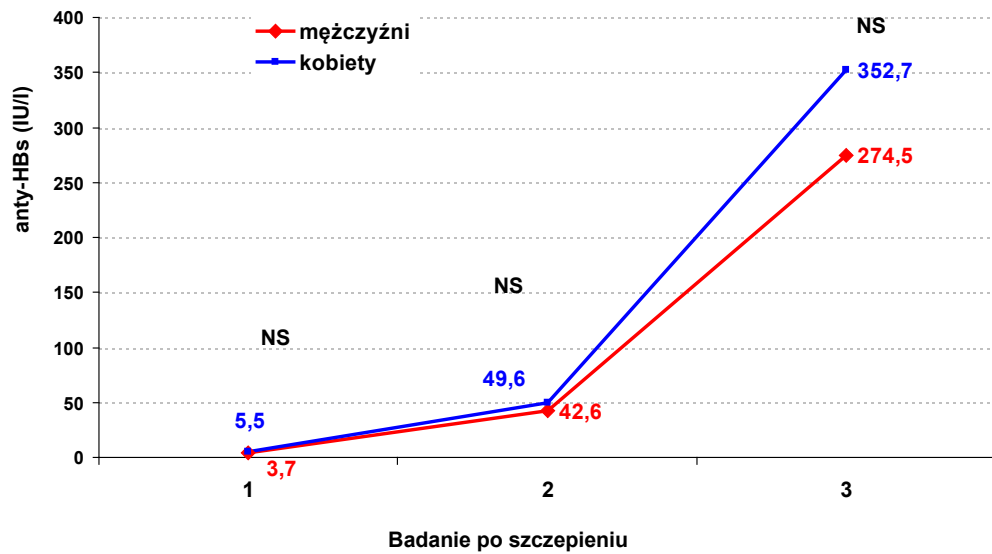


Aczkolwiek w grupie badanej kobiety uzyskały wyższe miana anty-HBs niż mężczyźni – największa różnica występowała po trzeciej dawce - to nie były one statystycznie istotne. Średnia wartość miana anty-HBs po trzeciej dawce w grupie kobiet wynosiła 352,7 IU/l, zaś w grupie mężczyzn 274,5 IU/l (Ryc. 10).

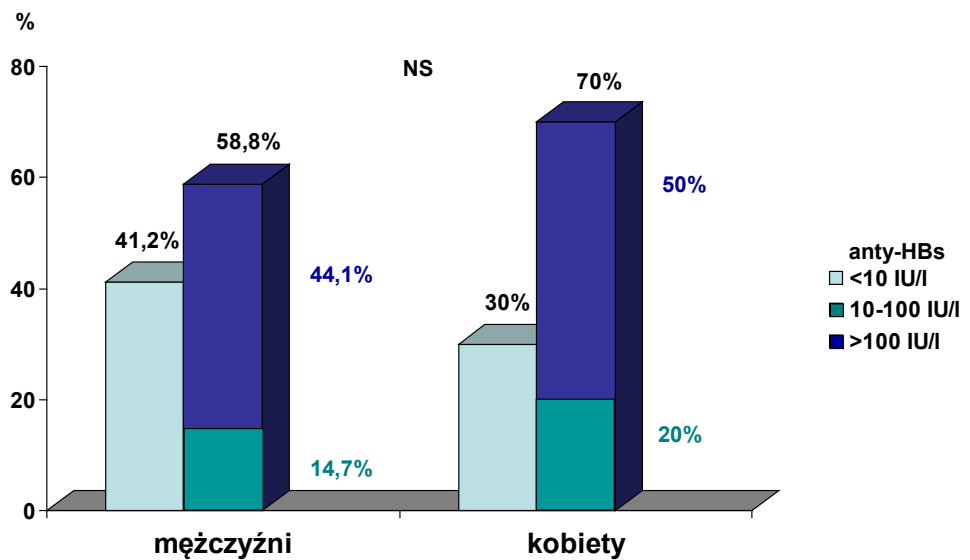
Ochronne miano przeciwciał po trzeciej dawce szczepionki uzyskało 70% kobiet i 58,8% mężczyzn, natomiast anty-HBs powyżej 100 IU/l stwierdzono u 50% kobiet i 44% mężczyzn, nie były to jednak różnice statystycznie istotne (Ryc. 11).

W grupie kontrolnej po kolejnych dawkach szczepienia stwierdzono statystycznie znamienne wyższe miano anty-HBs w grupie kobiet. I tak, po pierwszej dawce wynosiło ono 15,5 IU/l u kobiet, zaś 4,6 IU/l u mężczyzn ( $p = 0,022$ ); po drugiej dawce odpowiednio 188,5 IU/l i 29,4 IU/l ( $p < 0,001$ ), a po trzeciej dawce 792,9 IU/l i 449,8 IU/l ( $p = 0,002$ ) (Ryc. 12).

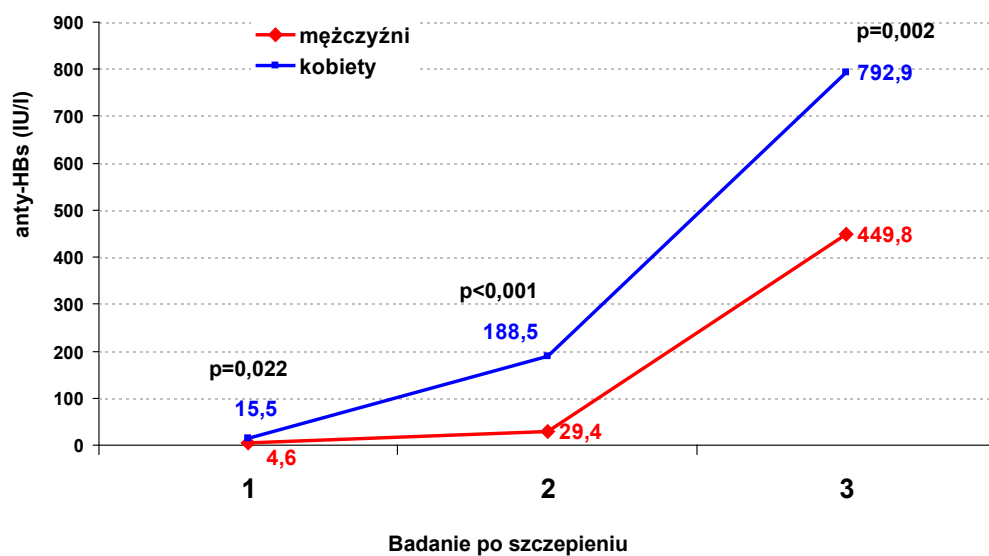
Ochronne miano anty-HBs po trzeciej dawce uzyskało 100% kobiet z grupy kontrolnej, w tym u 93,5% miano to przewyższało 100 IU/l. Natomiast po trzeciej dawce ochronne miano anty-HBs uzyskało 84% mężczyzn, a jedynie u 64% miano to przewyższało 100 IU/l ( $p = 0,015$ ) (Ryc. 13).



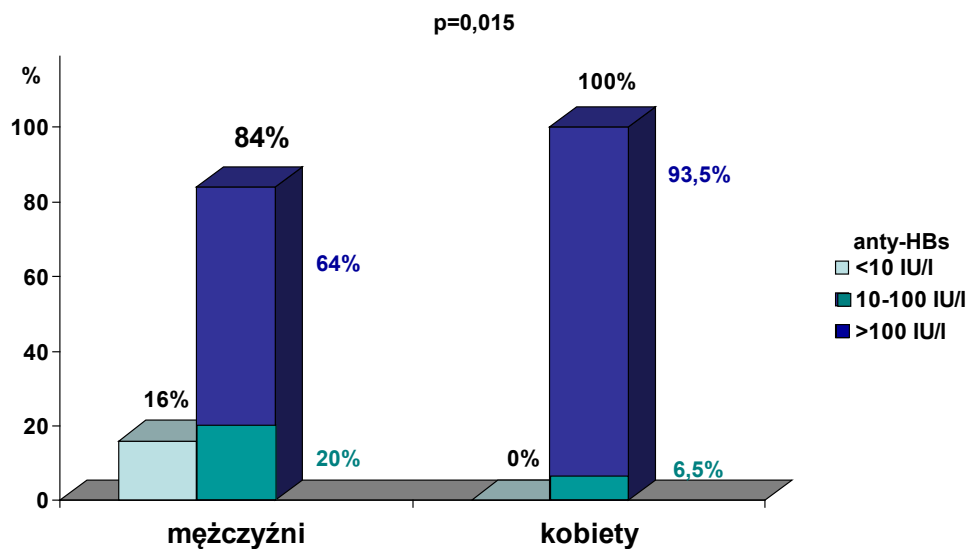
Rycina 10. Miano anti-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od płci



Rycina 11. Częstość występowania różnego miana anti-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od płci



Rycina 12. Miano anti-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u osób grupy kontrolnej w zależności od płci

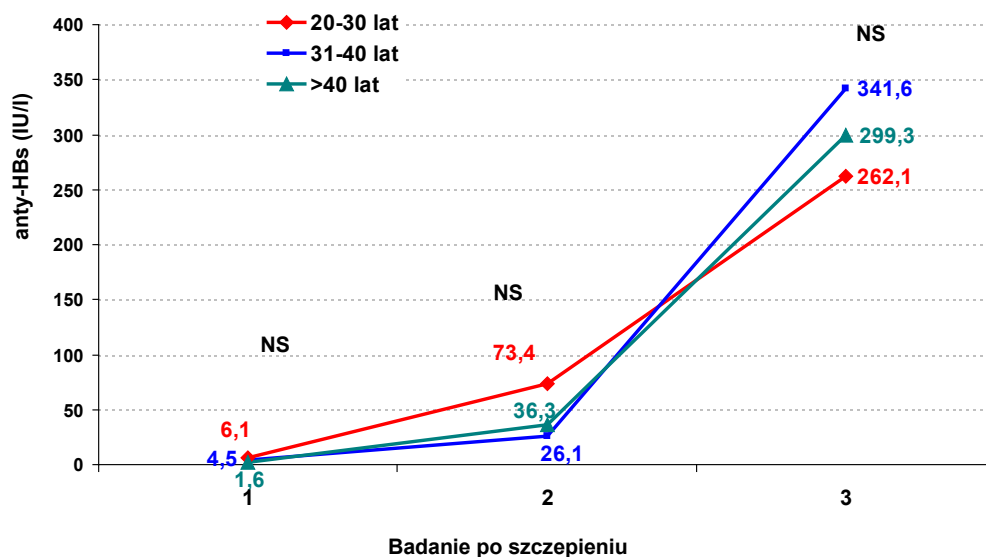


Rycina 13. Częstość występowania różnego miana anti-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u osób grupy kontrolnej w zależności od płci

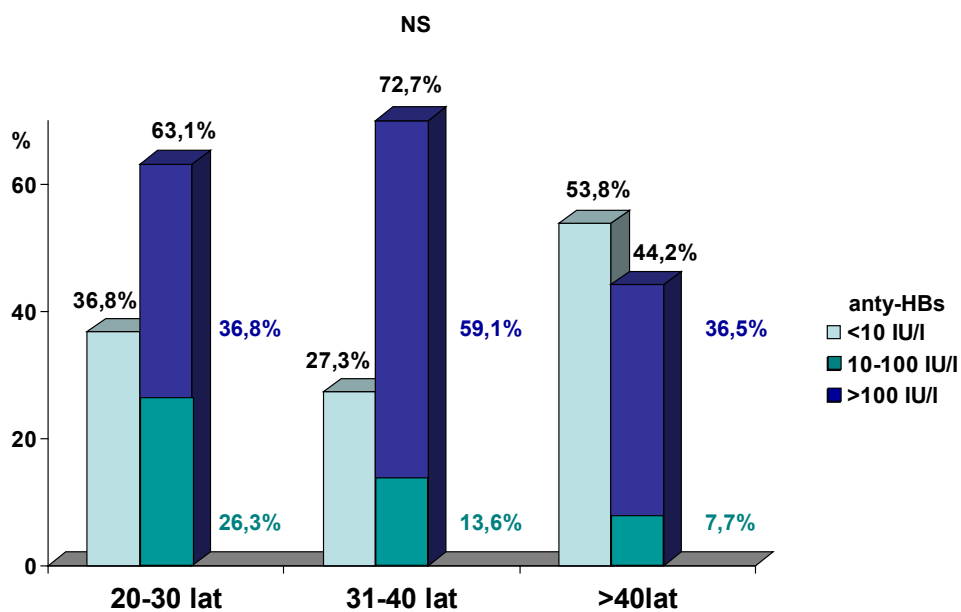
Zarówno w grupie zakażonych HIV, jak i w grupie kontrolnej analiza odpowiedzi poszczepiennej po kolejnych dawkach szczepionki nie wykazała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy chorymi w trzech grupach wiekowych (Ryc. 14, 15, 16, 17).

W grupie zakażonych HIV najgorzej na szczepienie odpowiedzieli chorzy w wieku powyżej 40 rż. I tak, ochronne miano przeciwciał osiągnęło zaledwie 44,2% pacjentów, a anty-HBs powyżej 100 IU/l 36,5% pacjentów. Badani chorzy w wieku od 31 do 40 lat uzyskali ochronne miano przeciwciał w 72,7%, w tym anty-HBs powyżej 100 IU/l uzyskało 59,1% chorych. U pacjentów w wieku od 20 do 30 lat odporność poszczepienną stwierdzono u 63,1%, zaś miano anty-HBs powyżej 100 IU/l u 36,8% (Ryc. 15).

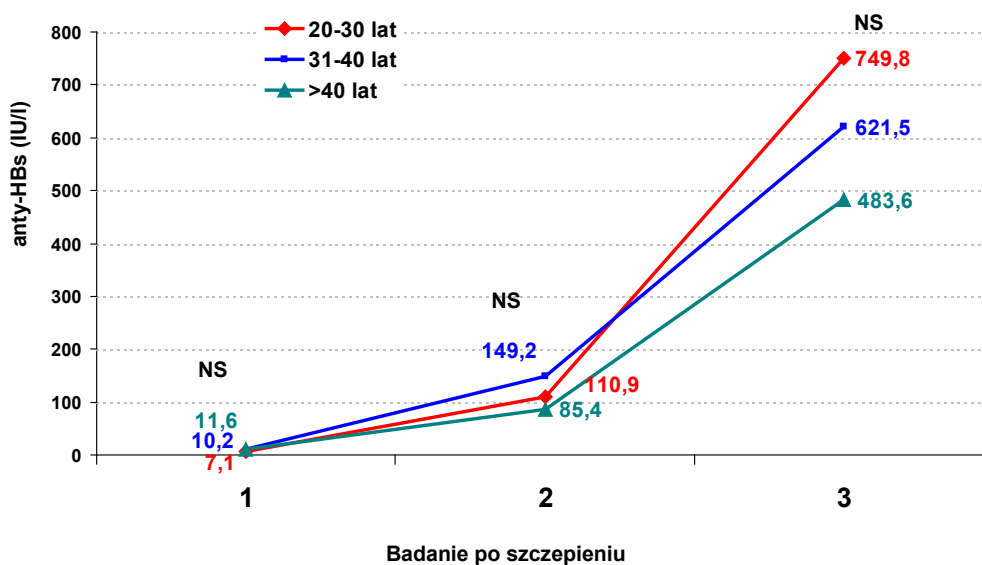
W grupie kontrolnej częstość występowania ochronnego miana anty-HBs malała wraz z wiekiem i wynosiła: w grupie 20-30 lat - 100%; 31-40 lat – 94,8%, a w grupie powyżej 40 lat - 78,6%. Podobnie częstość występowania miana anty-HBs powyżej 100 IU/l malała z wiekiem i wynosiła odpowiednio: 95,7%, 73,7% i 64,3% (Ryc. 17).



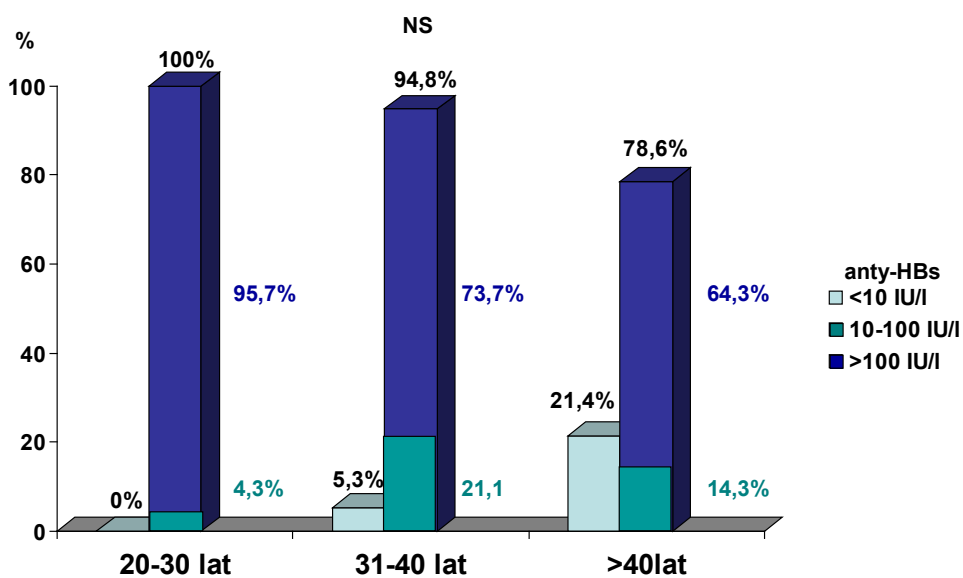
Rycina 14. Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od wieku



Rycina 15. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od wieku



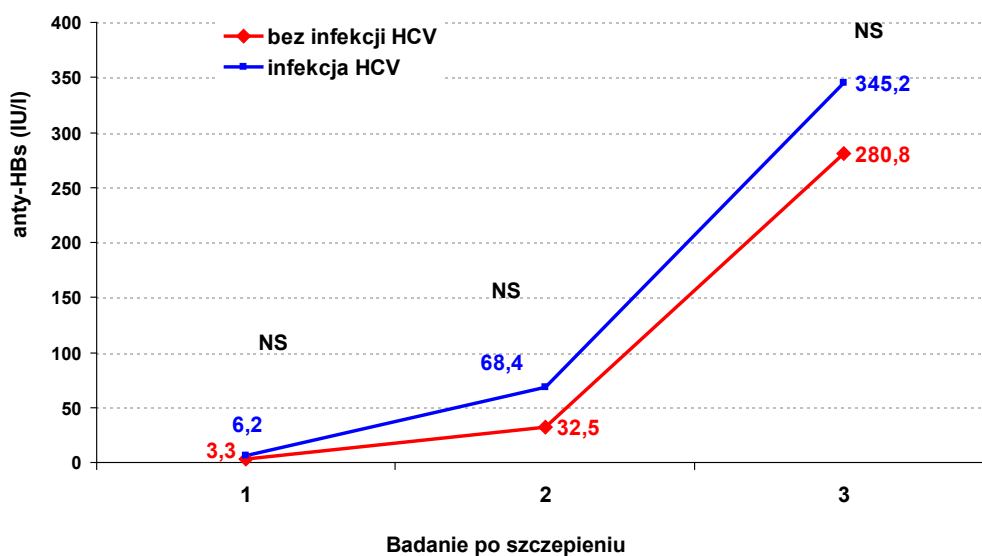
Rycina 16. Miano anti-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u osób grupy kontrolnej w zależności od wieku



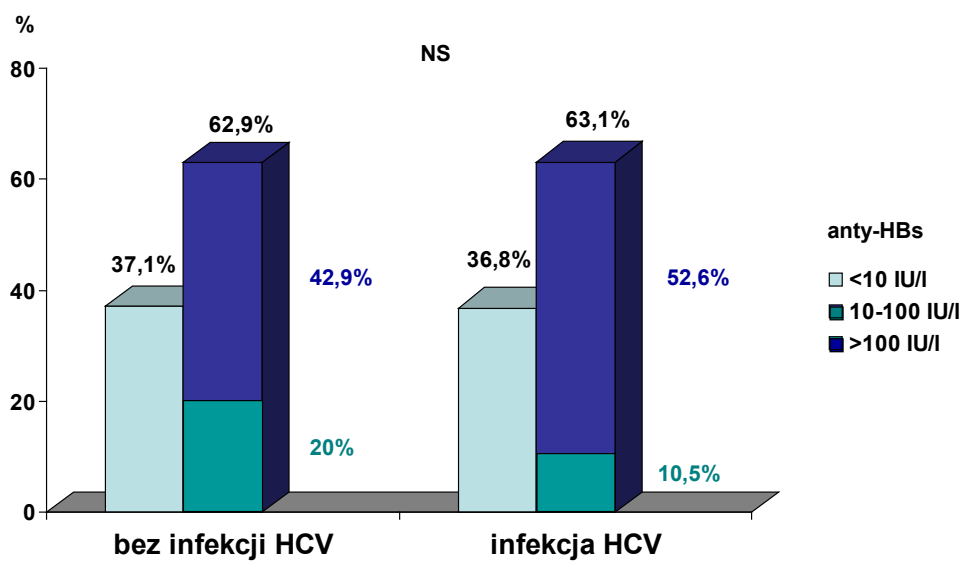
Rycina 17. Częstość występowania różnego miana anti-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u osób grupy kontrolnej w zależności od wieku

W grupie badanej średnie wartości miana anty-HBs po kolejnych dawkach szczepionki nie zależały od występowania zakażenia HCV, przy czym chorzy z tym zakażeniem mieli po każdej dawce szczepienia nieznacznie wyższe miano anty-HBs (Ryc. 18).

Po trzeciej dawce szczepienia ochronne miano anty-HBs uzyskało 62,9% chorych bez zakażenia HCV i 63,1% z zakażeniem HCV, w tym anty-HBs powyżej 100 IU/l uzyskało odpowiednio 42,9% i 52,6% chorych ( $p > 0,05$ ) (Ryc. 19).



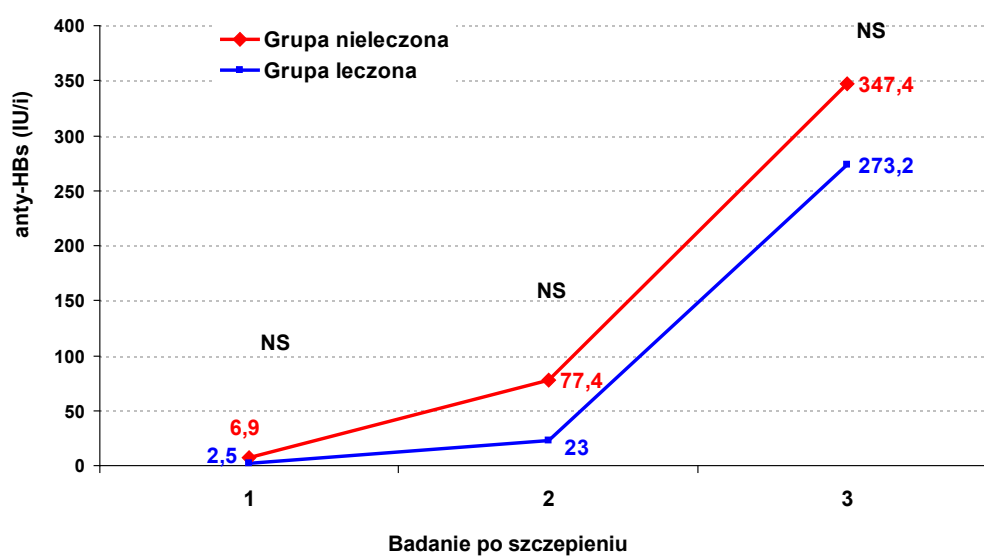
Rycina 18. Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki w grupie chorych z infekcją HCV i bez infekcji HCV



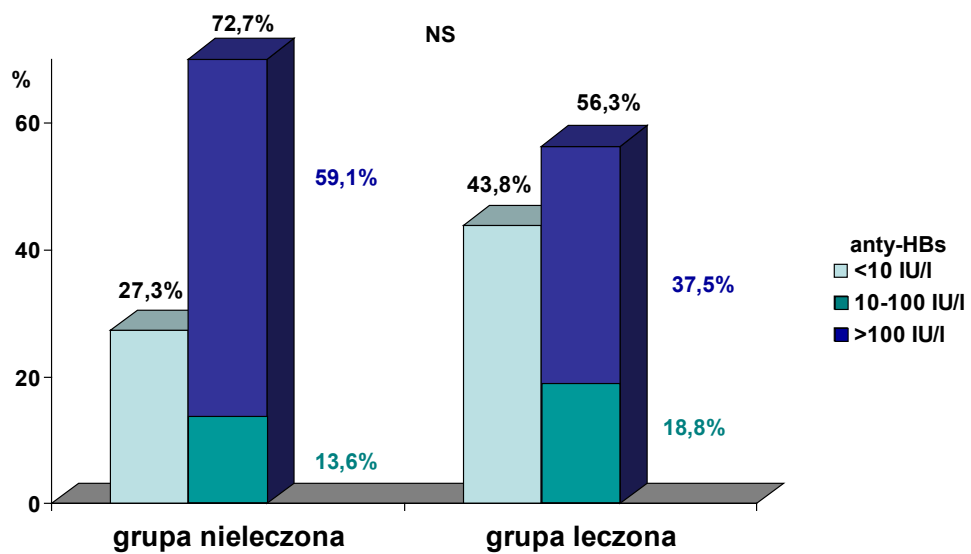
Rycina 19. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych zakażonych HIV w zależności od występowania infekcji HCV



Wyższe miano przeciwciał anti-HBs w grupie badanej uzyskali chorzy nieleczeni antyretrowirusowo. Ochronne miano uzyskało 72,7% nieleczonych i 56,3% leczonych antyretrowirusowo, a miano anti-HBs powyżej 100 IU/l uzyskało 59,1% nieleczonych i 37,5% leczonych. Różnice te były jednak nieznamienne statystycznie (Ryc. 20, 21).



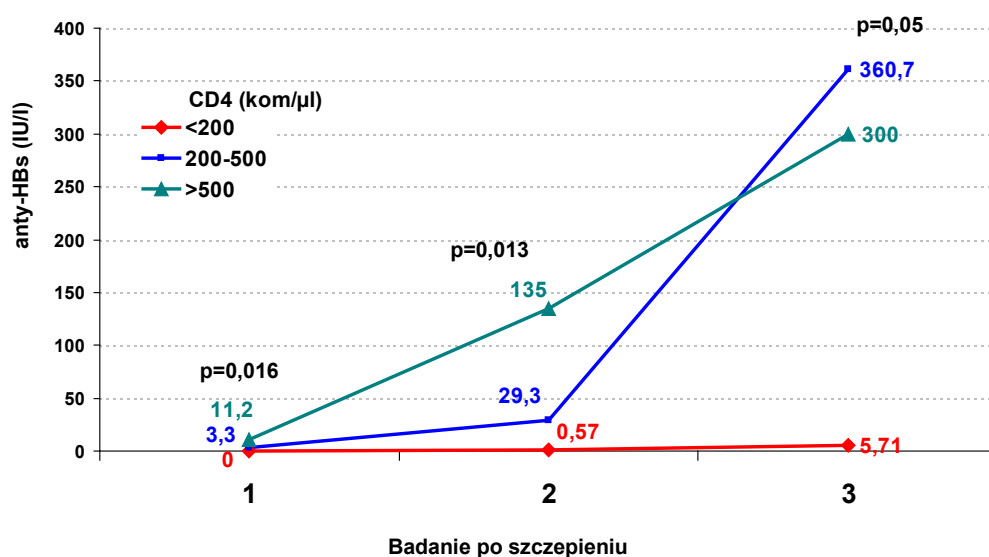
Rycina 20. Miano anti-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki w grupie chorych zakażonych HIV leczonych i nieleczonych antyretrowirusowo



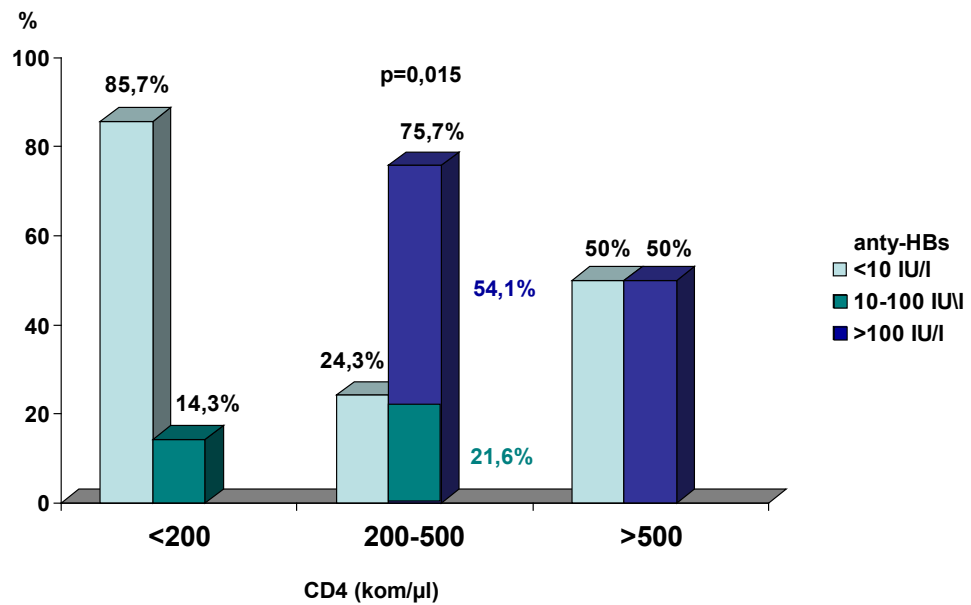
Rycina 21. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki w grupie chorych zakażonych HIV leczonych i nieleczonych antyretrowirusowo

Chorzy zakażeni HIV z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 kom./ $\mu$ l uzyskali znacznie niższe miana przeciwciał anti-HBs po każdej dawce szczepionki w porównaniu z chorymi z wyższą liczbą limfocytów CD4 (Ryc. 22).

Ochronne miano anti-HBs uzyskało 14,3% chorych z liczbą CD4 poniżej 200 kom./ $\mu$ l, 75,7% z liczbą CD4 wyższą od 200, a niższą od 500 kom./ $\mu$ l i 50% z liczbą CD4 powyżej 500 kom./ $\mu$ l. Anti-HBs powyżej 100 IU/l nie stwierdzono u żadnego chorego z liczbą limfocytów CD4 niższą od 200 kom./ $\mu$ l, u 54,1% chorych z CD4 w przedziale 200 - 500 kom./ $\mu$ l i u 50% chorych z liczbą CD4 wyższą od 500 kom./ $\mu$ l ( $p=0,015$ ) (Ryc. 23).



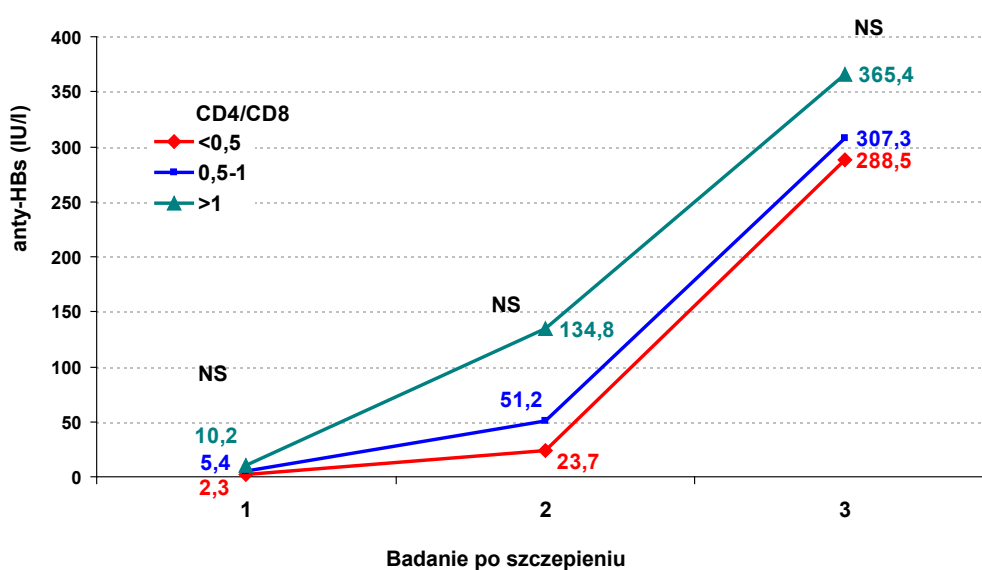
Rycina 22. Miano anti-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od liczby limfocytów CD4 w krwi



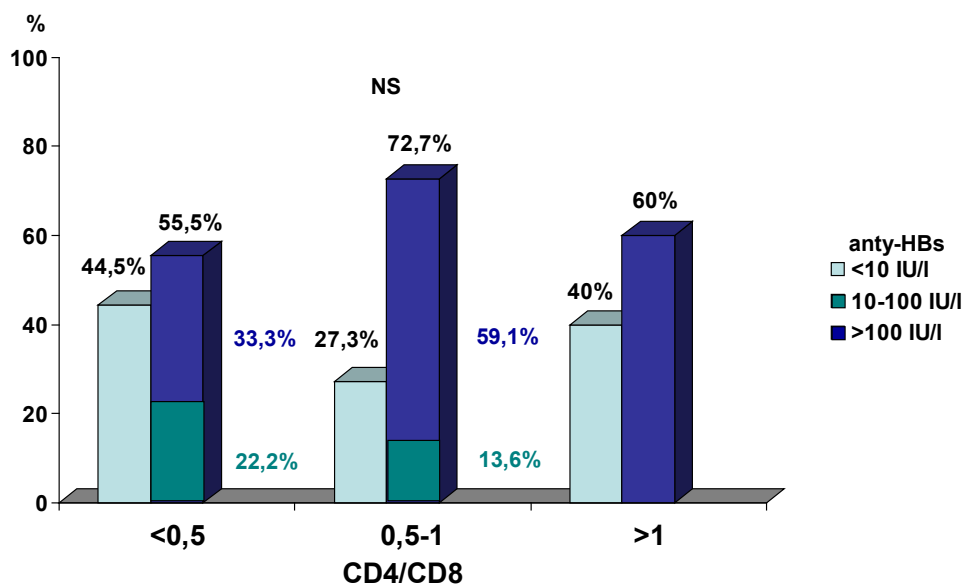
Rycina 23. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od liczby limfocytów CD4 w krwi

Nie stwierdzono zależności pomiędzy odpowiedzią poszczepienną a wielkością stosunku limfocytów CD4/CD8. Pomimo braku statystycznej znamienności różnic najwyższe średnie miano przeciwciał anty-HBs po każdej dawce szczepienia uzyskiwali chorzy z CD4/CD8 przewyższającym 1, a najniższe chorzy z CD4/CD8 poniżej 0,5 (Ryc. 24).

Ochronne miano przeciwciał uzyskało 55,5% pacjentów z CD4/CD8 poniżej 0,5, 72,7% z CD4/CD8 w przedziale od 0,5 do 1 oraz 60% z CD4/CD8 powyżej 1. Anty-HBs powyżej 100 IU/l uzyskało odpowiednio 33,3%, 59,1% i 60% chorych. Częstość występowania miana ochronnego w analizowanych grupach nie różniła się statystycznie (Ryc. 25).



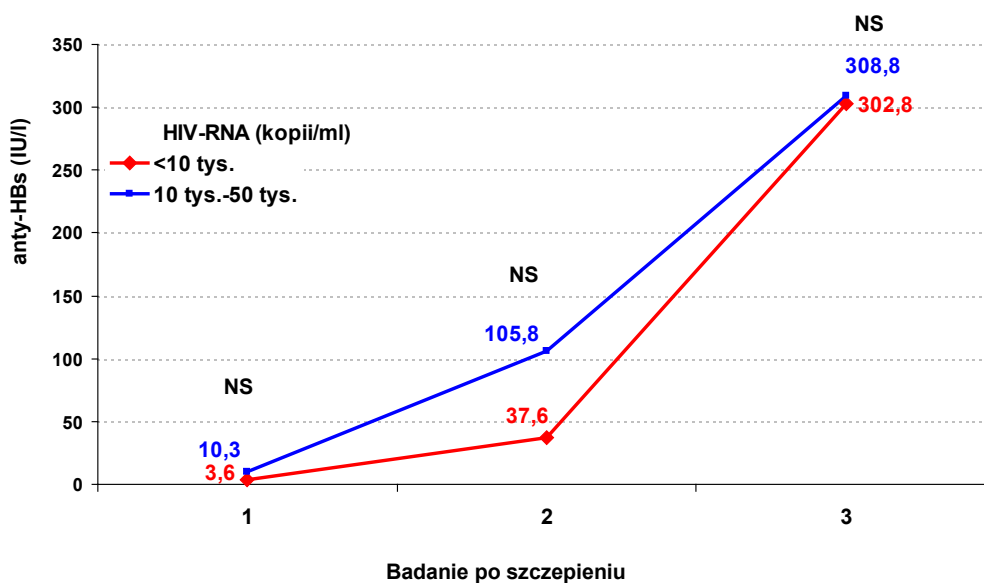
Rycina 24. Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od wielkości stosunku liczby limfocytów CD4/CD8



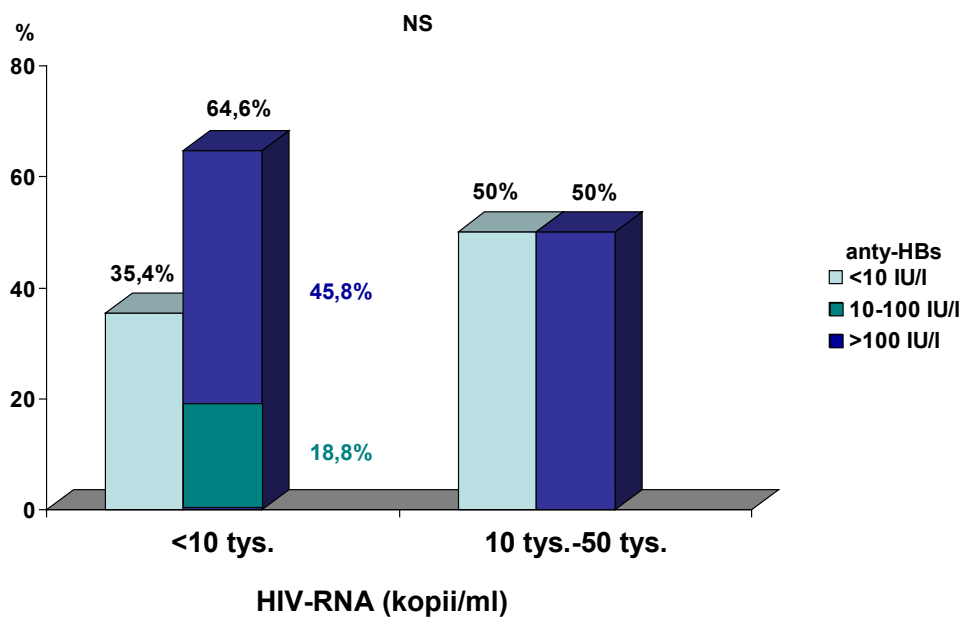
Rycina 25. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od wielkości stosunku liczby limfocytów CD4/CD8

Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy grupą chorych z wiremią HIV poniżej 10 tys. kopii/ml i grupą z wiremią HIV w przedziale 10 - 50 tys. kopii/ml (Ryc. 26).

Po trzeciej dawce szczepionki miano ochronne anty-HBs uzyskało 64,6% chorych z wiremią HIV poniżej 10 tys. kopii/ml i 50% chorych z wiremią HIV w zakresie 10 - 50 tys. kopii/ml, przy czym w tej grupie chorych u wszystkich z pozytywną odpowiedzią poszczepienną stwierdzono miano anty-HBs powyżej 100 IU/l, natomiast w grupie chorych z wiremią HIV poniżej 10 tys. kopii/ml u 45,8%. Różnice te nie były statystycznie znamienne (Ryc. 27).



Rycina 26. Miano anty-HBs po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od wielkości wirerii HIV-RNA w surowicy krwi

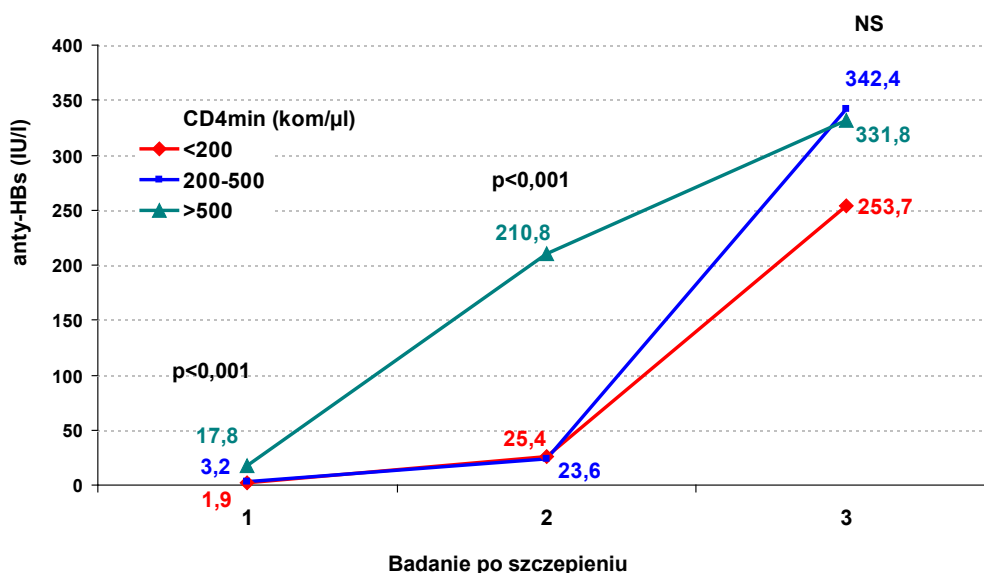


Rycina 27. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki w zależności od wielkości wirerii HIV-RNA w surowicy krwi

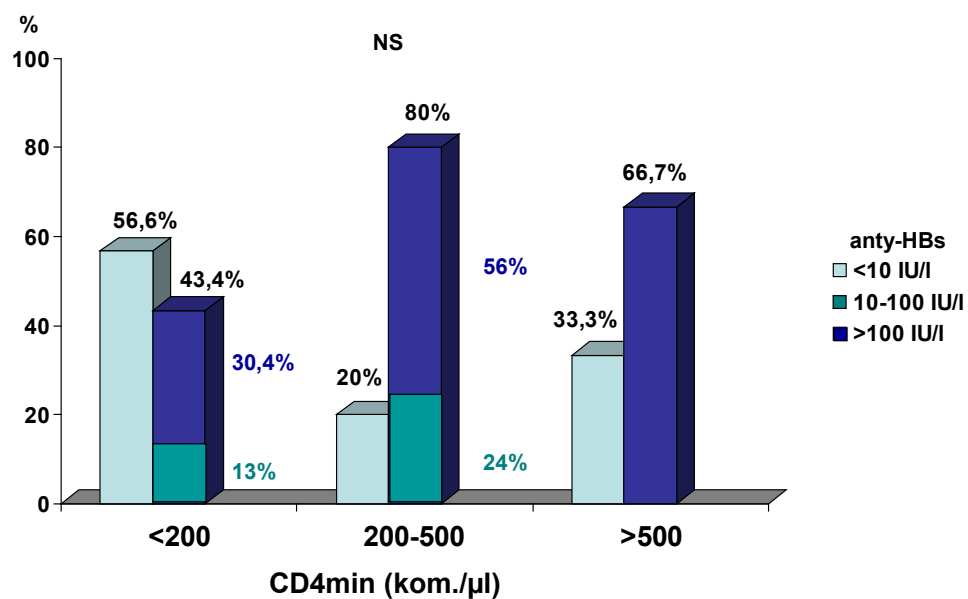


Po pierwszej i drugiej dawce szczepionki chorzy z minimalną liczbą limfocytów CD4 (CD4min), odnotowaną w przeszłości i dostępną w historii choroby, mniejszą niż 200 kom./ml uzyskiwali znamienne niższe miano przeciwciał anti-HBs niż pacjenci z wyższą liczbą CD4min. Po trzeciej dawce szczepionki różnice te zmniejszyły się i nie były statystycznie znamienne ( $p < 0,001$ ) (Ryc. 28).

Po trzeciej dawce odporność poszczepienną stwierdzono u 43,4% chorych z liczbą limfocytów CD4min poniżej 200 kom./ $\mu$ l, u 80% z CD4min w przedziale od 200 do 500 kom./ $\mu$ l, oraz u 66,7% z CD4min powyżej 500 kom./ $\mu$ l. Miano anti-HBs przewyższające 100 IU/l występowało u 30,4% chorych z liczbą limfocytów CD4min poniżej 200 kom./ $\mu$ l, u 56% z CD4min wyższym od 200 kom./ $\mu$ l i niższym od 500 kom./ $\mu$ l, oraz u 66,7% z CD4min ponad 500 kom./ $\mu$ l (u wszystkich z pozytywną odpowiedzią poszczepienną). Różnice te jednak nie były znamienne statystycznie (Ryc. 29).



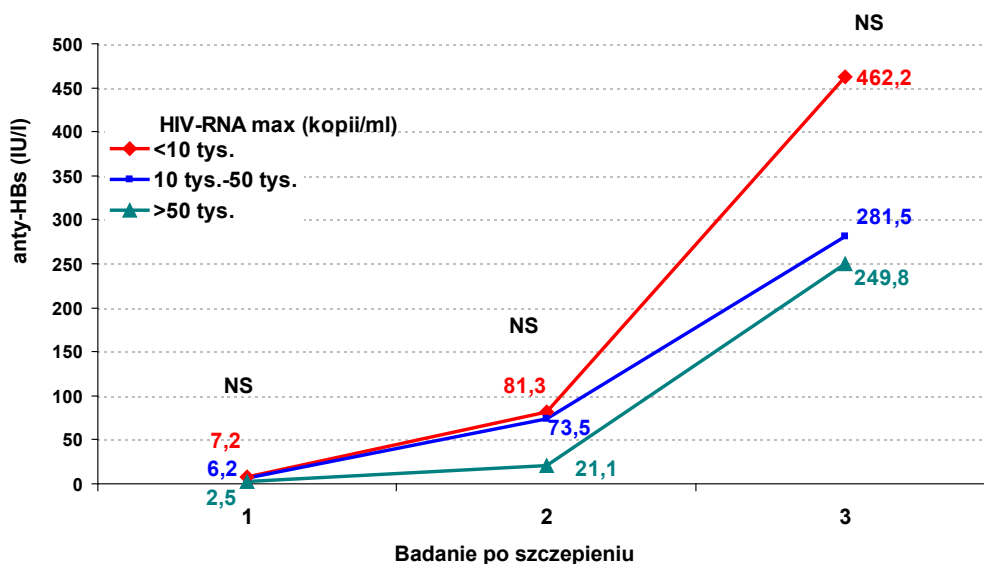
Rycina 28. Miano anti-HBs po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od najniższej liczby limfocytów CD4 we krwi wg danych z historii choroby



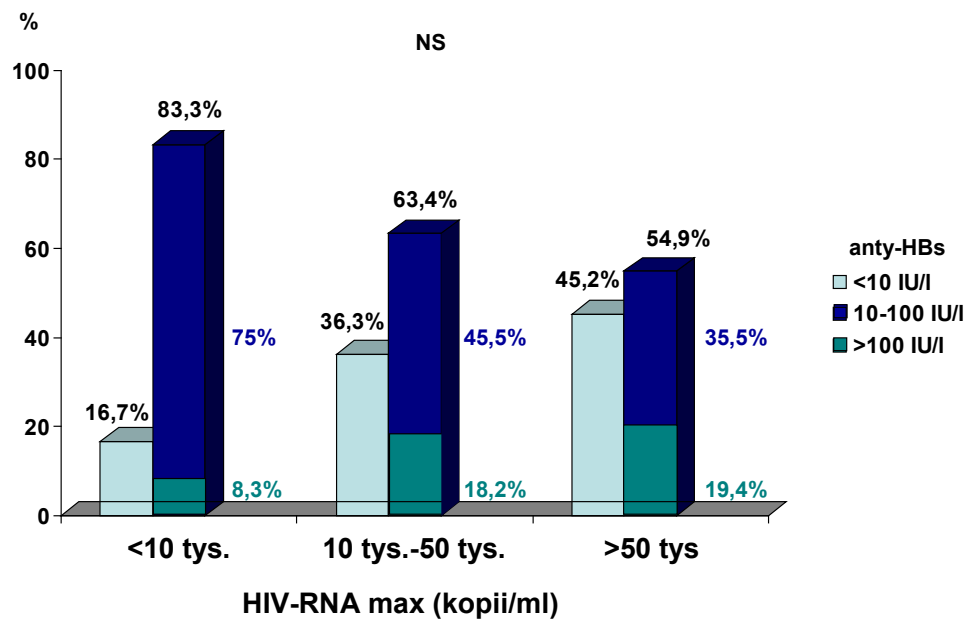
Rycina 29. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od najniższej liczby limfocytów CD4 w krwi wg danych z historii choroby

Najwyższe średnie wartości miana przeciwciał anti-HBs oznaczane po kolejnych dawkach szczepienia uzyskali pacjenci z niskimi wartościami wirerii HIV w historii choroby (HIV-RNAm<sub>max</sub> poniżej 10 tys. kopii/ml), najniższe gdy wiremia HIV w przeszłości była wyższa niż 50 tys. kopii/ml. Obserwowane różnice nie były statystycznie istotne (Ryc. 30).

Ochronne miano anti-HBs po trzeciej dawce szczepionki stwierdzono u 83,3% chorych z HIV-RNAm<sub>max</sub> poniżej 10 tys. kopii/ml, u 63,4% chorych z HIV-RNAm<sub>max</sub> w przedziale od 10 do 50 tys. kopii/ml, oraz u 54,9% chorych z HIV-RNAm<sub>max</sub> powyżej 50 tys. kopii/ml. Miano anti-HBs ponad 100 IU/l uzyskało odpowiednio: 75%, 45,5% i 35,5% chorych. Pomimo, iż zaznaczony był spadek częstości występowania ochronnego miana anti-HBs w kolejnych grupach chorych: z HIV-RNAm<sub>max</sub> poniżej 10 tys. kopii/ml, od 10 do 50 tys. kopii/ml i powyżej 50 tys./ml, to jednak nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnic (Ryc. 31).



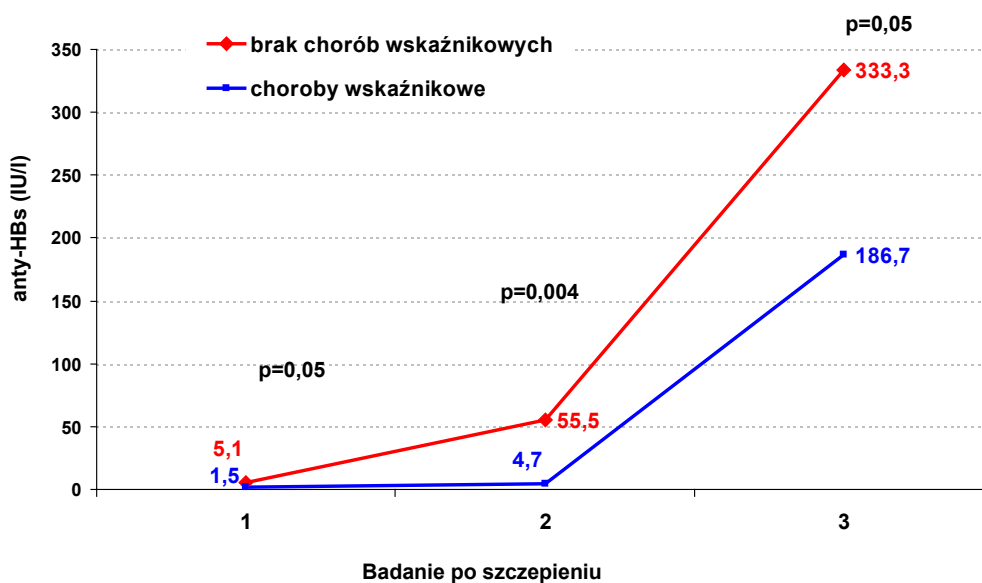
Rycina 30. Miano anti-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od maksymalnej wielkości wirerii HIV-RNA wg danych z historii choroby



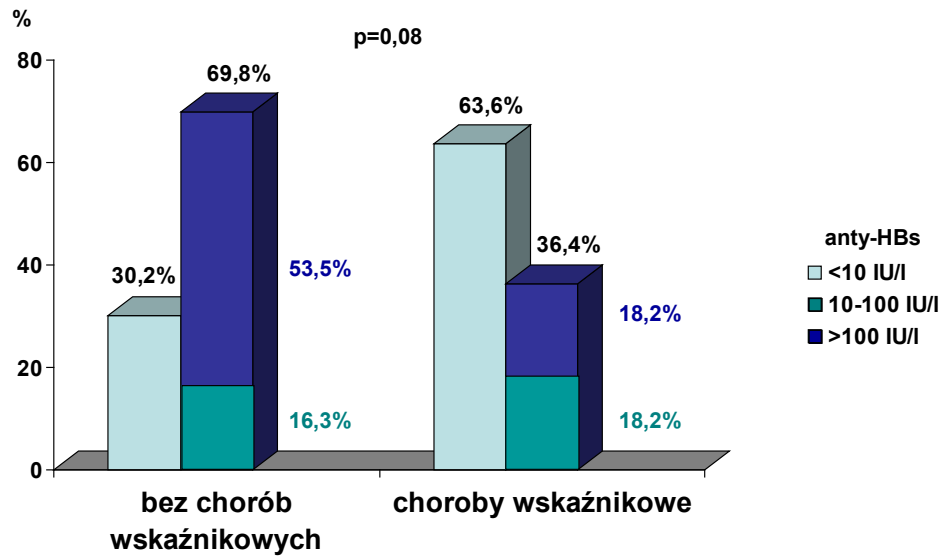
Rycina 31. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od maksymalnej wielkości wiremii HIV-RNA wg danych z historii choroby

Występowanie chorób wskaźnikowych AIDS w przeszłości badanych chorych miało istotny wpływ na ich odpowiedź immunologiczną po każdej dawce szczepienia. Już po pierwszej dawce szczepionki w grupie pacjentów z chorobami wskaźnikowymi AIDS średnie miano anti-HBs było znacząco niższe niż u pacjentów bez tych chorób ( $p = 0,05$ ) i wynosiło odpowiednio 1,5 i 5,1 IU/l. Różnica ta po kolejnych dawkach szczepienia pogłębiała się i tak po drugiej dawce średnie miano anti-HBs u pacjentów z chorobami wskaźnikowymi wynosiło 4,7 IU/l i 55,5 IU/l u pacjentów bez chorób wskaźnikowych ( $p = 0,004$ ), a po trzeciej dawce 186,7 IU/l i 333,3 IU/l ( $p = 0,05$ ) (Ryc. 32)

Ochronne miano przeciwciał po trzeciej dawce szczepionki uzyskało 69,8% chorych bez chorób wskaźnikowych, natomiast tylko 36,4% pacjentów z chorobami wskaźnikowymi w wywiadzie. Miano anti-HBs powyżej 100 IU/l uzyskało odpowiednio 53,5% i 18,2% pacjentów. Różnice te były na poziomie bliskim istotności ( $p = 0,08$ ) (Ryc. 33).



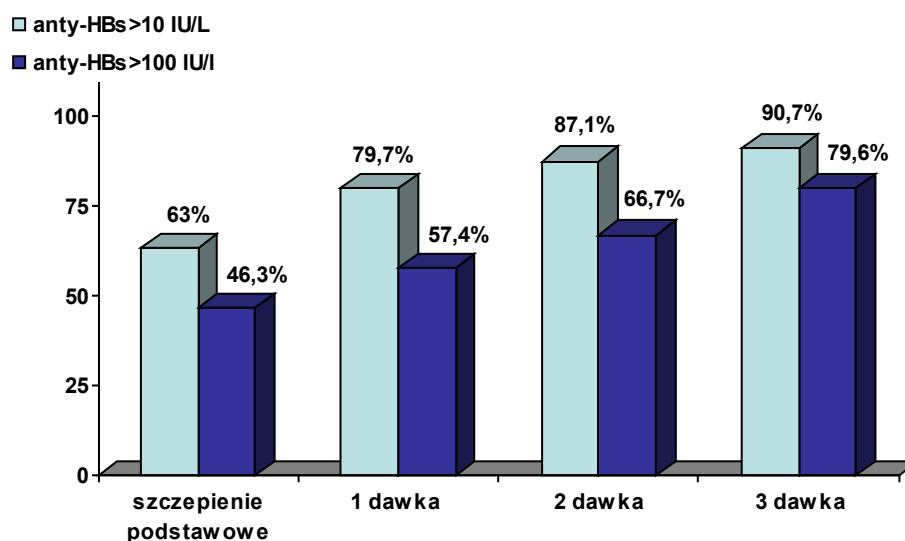
Rycina 32. Miano anti-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od występowania chorób wskaźnikowych AIDS



Rycina 33. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od występowania chorób wskaźnikowych AIDS

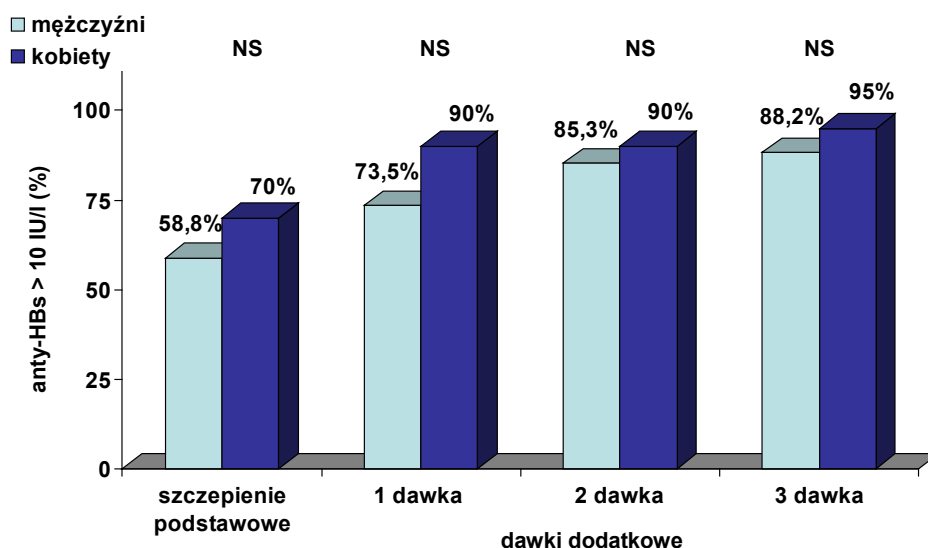
Po podaniu kolejnych dawek dodatkowych szczepionki u tych chorych zakażonych HIV, którzy nie uzyskali ochronnego miana przeciwciał po standardowym szczepieniu, liczba osób uodpornionych, w tym także z mianem anty-HBs powyżej 100 IU/l, wzrastała.

Po pierwszej dodatkowej dawce odsetek osób z anty-HBs powyżej 10 IU/l wyniósł 79,7% (43 chorych), po drugiej 87,1% (47 chorych), natomiast po trzeciej 90,7% (49 chorych). Miano anty-HBs ponad 100 IU/l uzyskało odpowiednio 57,4%, 66,7% i 79,6% chorych (Ryc. 34).

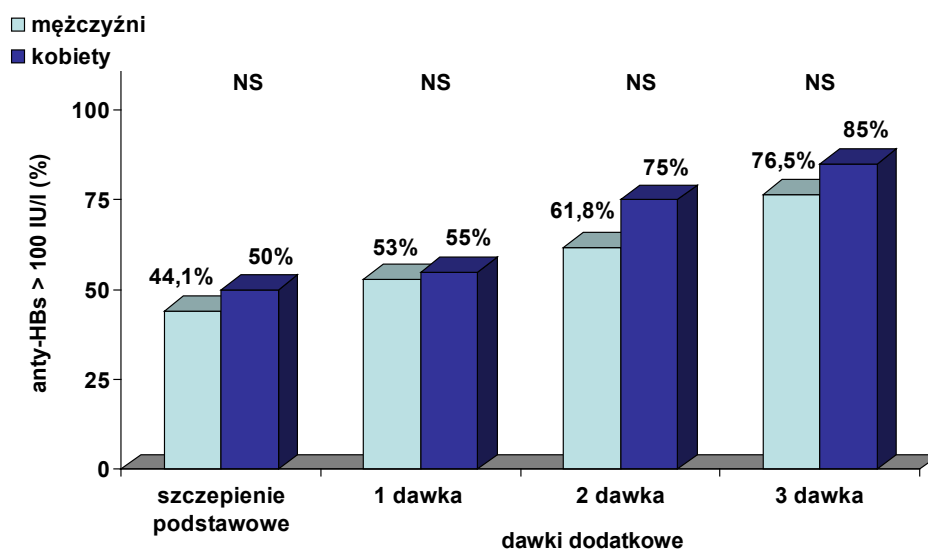


Rycina 34. Częstość występowania miana anty-HBs powyżej 10 IU/l i powyżej 100 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u chorych grupy badanej

Po kolejnych dawkach dodatkowych szczepionki częstość występowania ochronnego miana przeciwciał oraz anti-HBs powyżej 100 IU/l była nieznacznie niższa u mężczyzn niż u kobiet (Ryc. 35, 36).



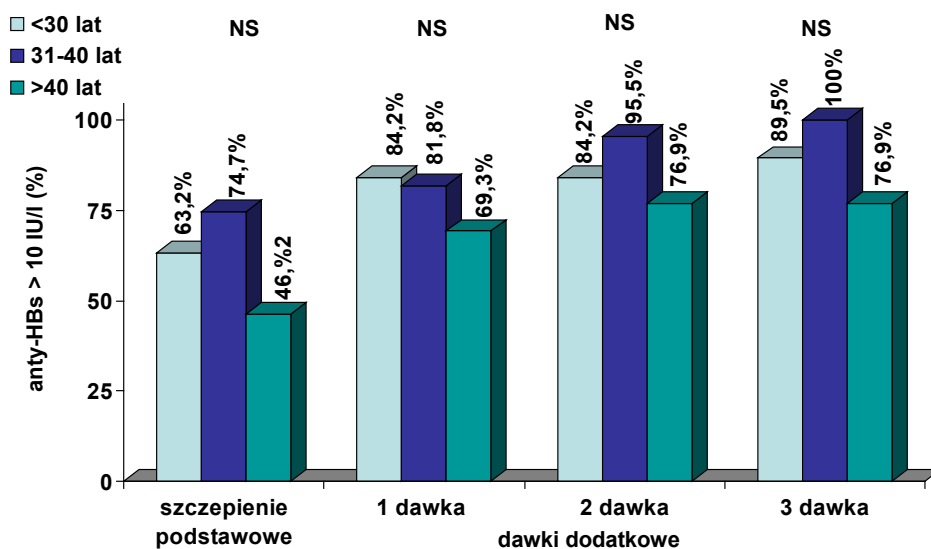
Rycina 35. Częstość występowania anti-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u chorych grupy badanej w zależności od płci



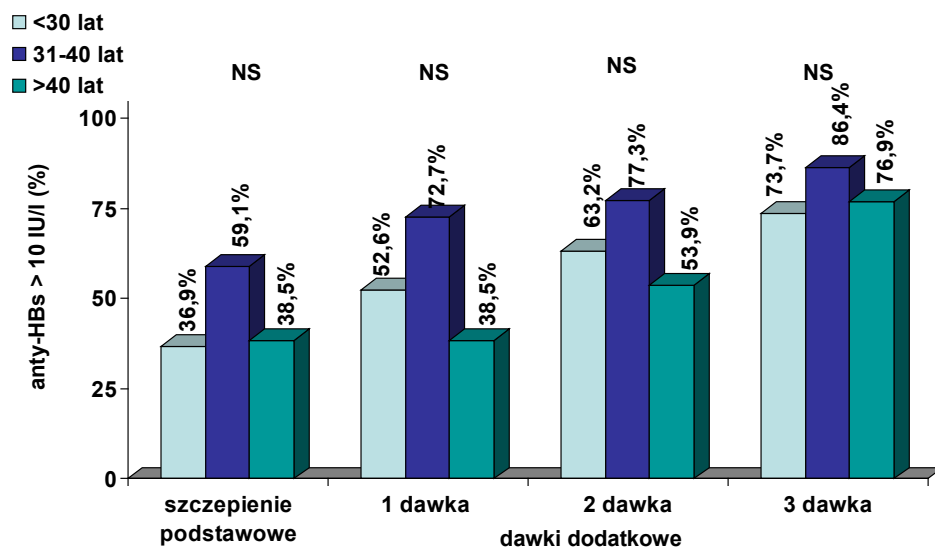
Rycina 36. Częstość występowania anti-HBs powyżej 100 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u chorych grupy badanej w zależności od płci



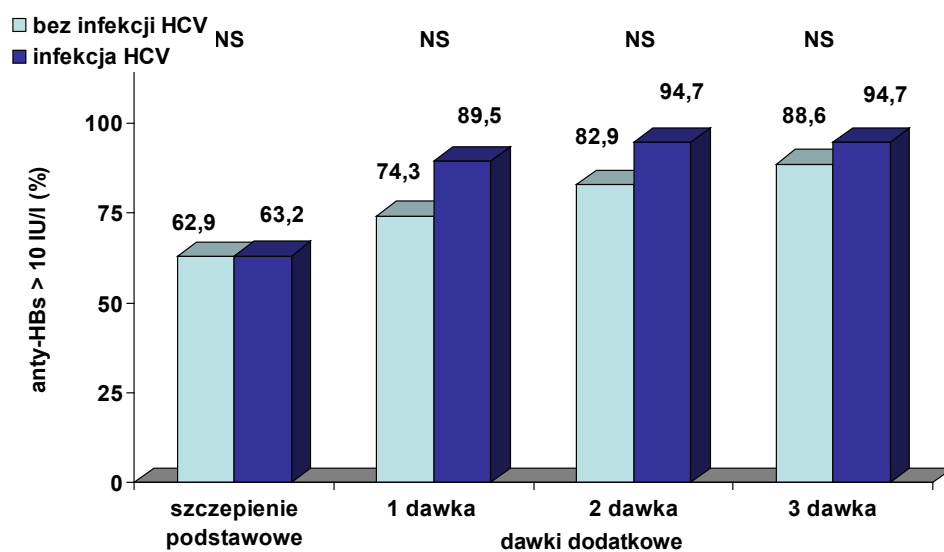
Analiza częstości występowania odporności poszczepiennej oraz miana anty-HBs powyżej 100 IU/l u chorych zakażonych HIV w trzech grupach wiekowych (do 30 lat, od 31 do 40 lat i powyżej 40 lat) nie wykazała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami wiekowymi po kolejnych dawkach dodatkowych szczepionki, jednakże najniższą odpowiedź immunologiczną obserwowano u chorych powyżej 40 roku życia (Ryc. 37, 38).



Rycina 37. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u chorych grupy badanej zależności od wieku

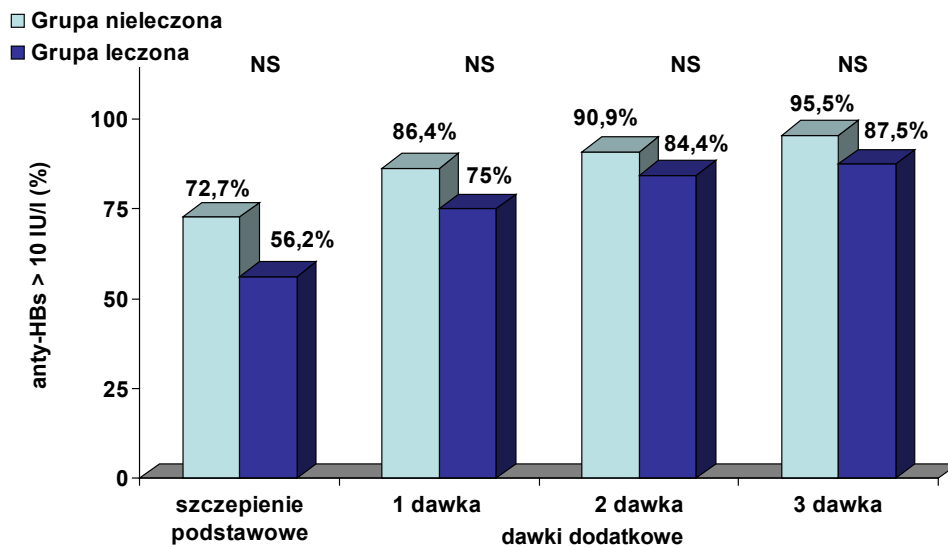


Rycina 38. Częstość występowania anti-HBs powyżej 100 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u chorych grupy badanej w zależności od wieku



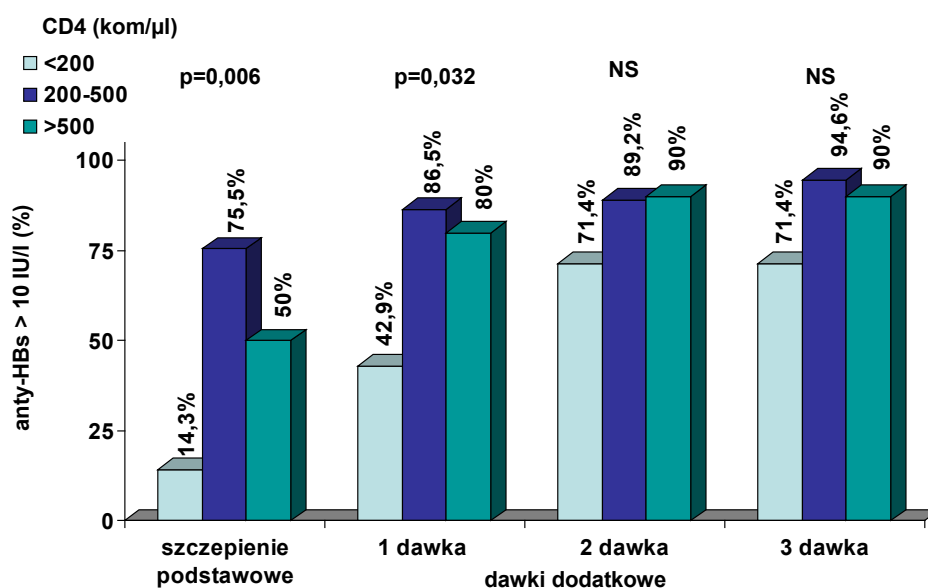
Rycina 39. Częstość występowania anti-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od występowania zakażenia HCV

Po kolejnych dawkach dodatkowych szczepionki częstość występowania ochronnego miana przeciwciał była nieznacznie wyższa u chorych zakażonych HCV (Ryc. 39).



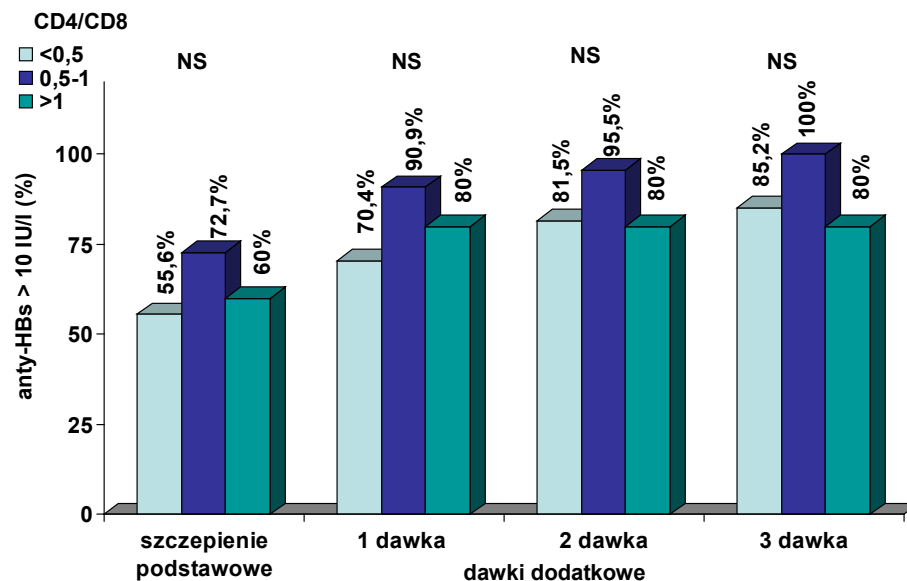
Rycina 40. Częstość występowania anti-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w grupie leczonej i nieleczonej antyretrowirusowo

Po kolejnych dawkach dodatkowych szczepionki częstość występowania ochronnego miana przeciwciał była nieznacznie wyższa u chorych nieleczonych antyretrowirusowo (Ryc. 40).



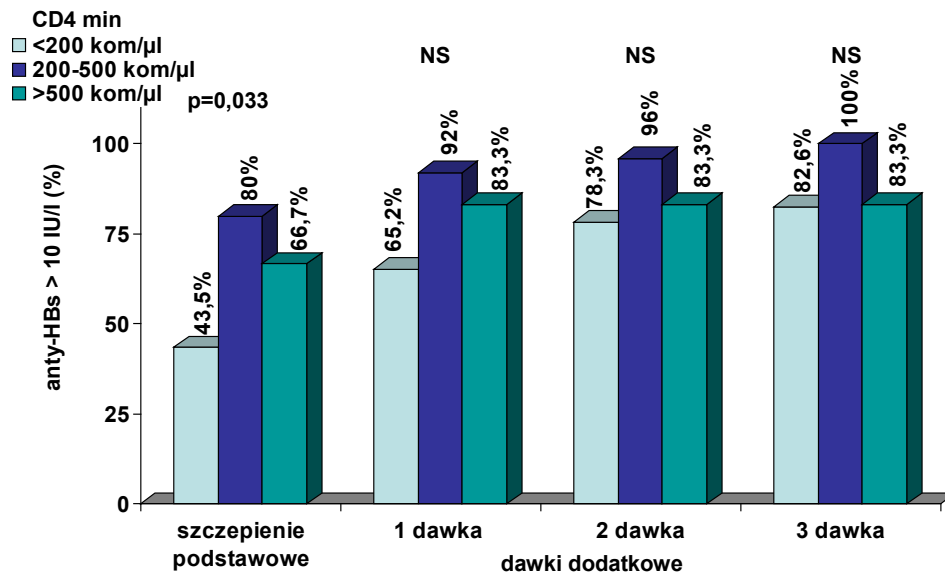
Rycina 41. Częstość występowania anti-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od liczby limfocytów CD4 w krwi

Po kolejnych dawkach dodatkowych obserwowano różnice w odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy grupami chorych w zależności od liczby limfocytów CD4 w krwi obwodowej. Najniższa odpowiedź występowała u chorych z liczbą CD4 poniżej 200 kom./μl. Po pierwszej dawce różnice te były statystycznie istotne ( $p = 0,032$ ), po drugiej i trzeciej nieistotne (Ryc. 41).



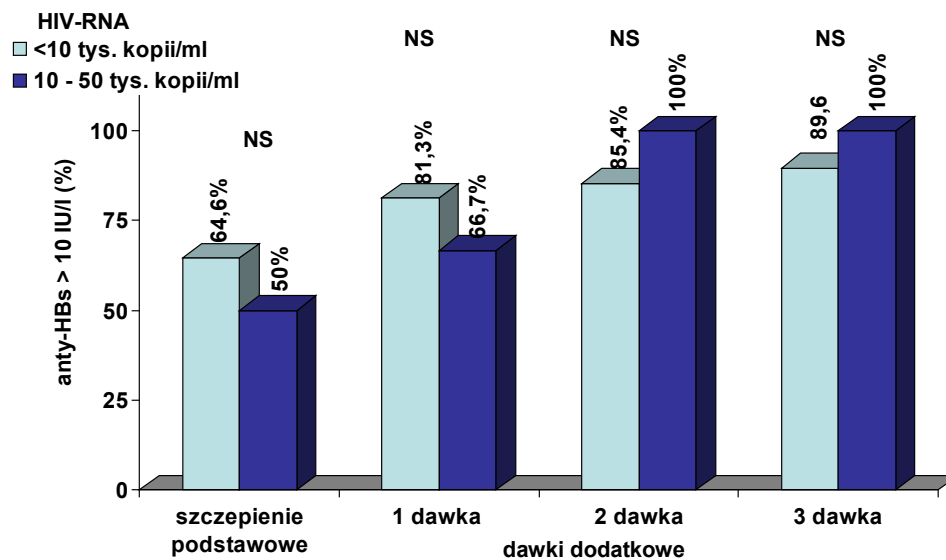
Rycina 42. Częstość występowania anti-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od wielkości stosunku CD4/CD8

Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w odpowiedzi poszczepiennej po dodatkowych dawkach szczepionki pomiędzy chorymi z wskaźnikiem CD4/CD8 w 3 zakresach – poniżej 0,5, pomiędzy 0,5 a 1 i powyżej 1 (Ryc. 42).



Rycina 43. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od najniższej liczby limfocytów CD4 we krwi wg danych z historii choroby

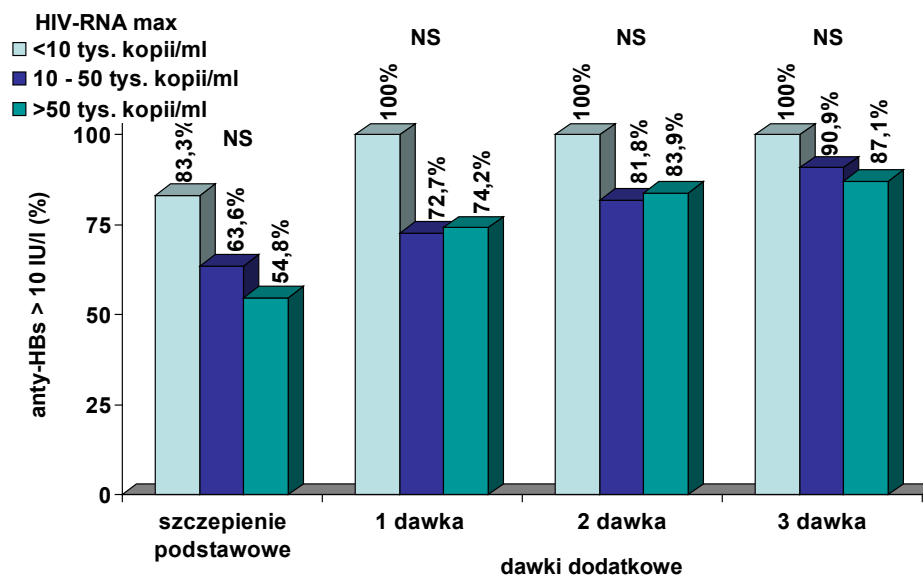
Po kolejnych dawkach dodatkowych nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy analizowanymi grupami chorych wg najniższej liczby limfocytów CD4 (CD4min) we krwi odnotowanej w historii choroby, jednak najgorzej odpowiadali chorzy z CD4min poniżej 200 kom/μl (Ryc. 43).



Rycina 44. Częstość występowania anti-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od wielkości wirerii HIV-RNA

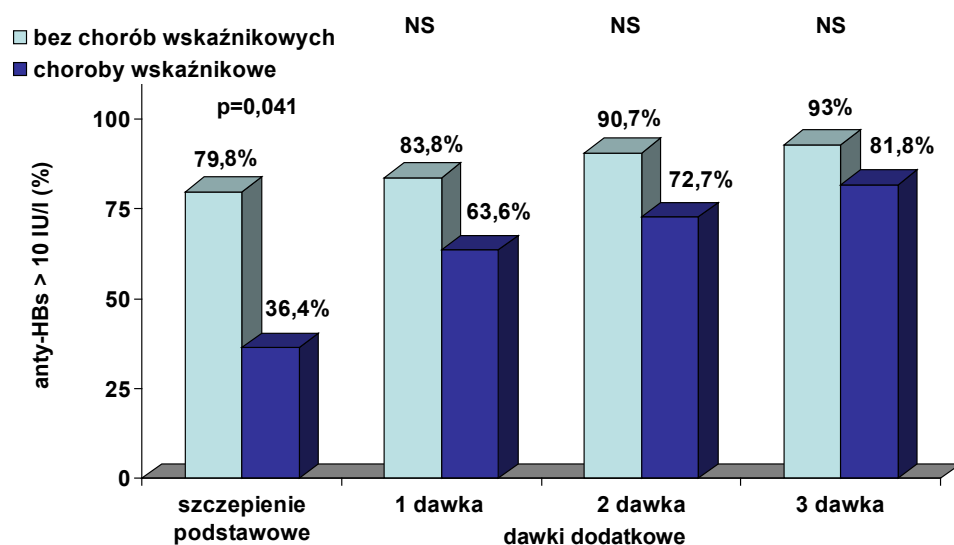
Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w odpowiedzi poszczepiennej po dodatkowych dawkach szczepionki pomiędzy chorymi z wiracją HIV-RNA poniżej 10 tys. kopii/ml oraz HIV-RNA pomiędzy 10 a 50 tys. kopii/ml (Ryc. 44).





Rycina 45. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od wielkości maksymalnej wirerii HIV wg danych z historii choroby

Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic po kolejnych dawkach dodatkowych szczepionki pomiędzy grupami chorych z maksymalną wirerią HIV odnotowaną w historii choroby (HIV-RNAm<sub>max</sub>): poniżej 10 tys. kopii/ml, od 10 do 50 tys. kopii/ml i powyżej 50 tys. kopii/ml. Najlepiej odpowiadali chorzy z HIV-RNAm<sub>max</sub> poniżej 10 tys. kopii/ml, po pierwszej dawce dodatkowej wszyscy uzyskali ochronne miano przeciwciał (Ryc. 45).



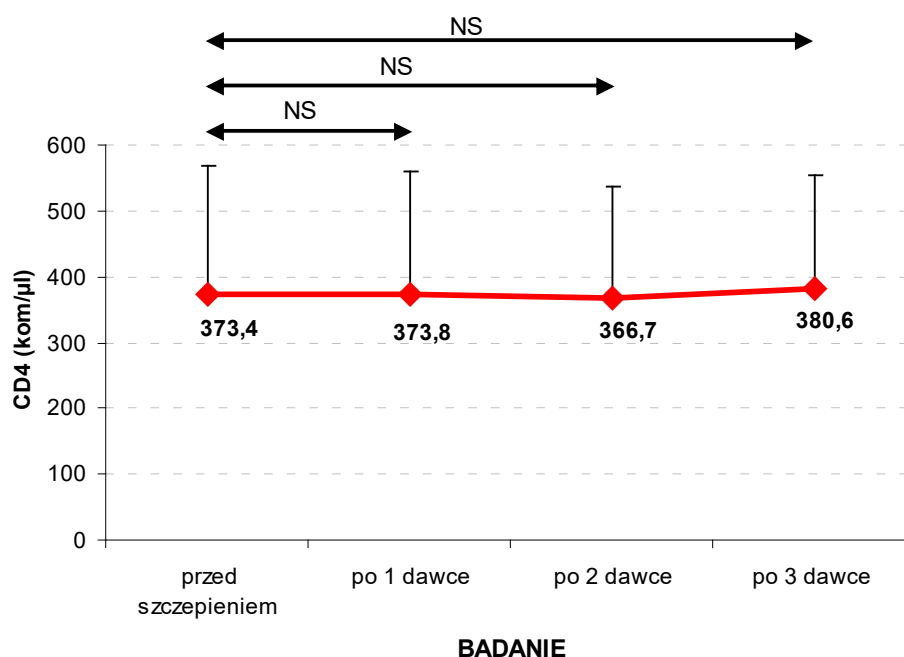
Rycina 46. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u zakażonych HIV w zależności od występowania chorób wskaźnikowych AIDS

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w odpowiedzi poszczepiennej po dodatkowych dawkach szczepionki pomiędzy chorymi, u których w przeszłości występowały choroby wskaźnikowe AIDS i chorymi bez tych chorób w wywiadzie (Ryc. 46).

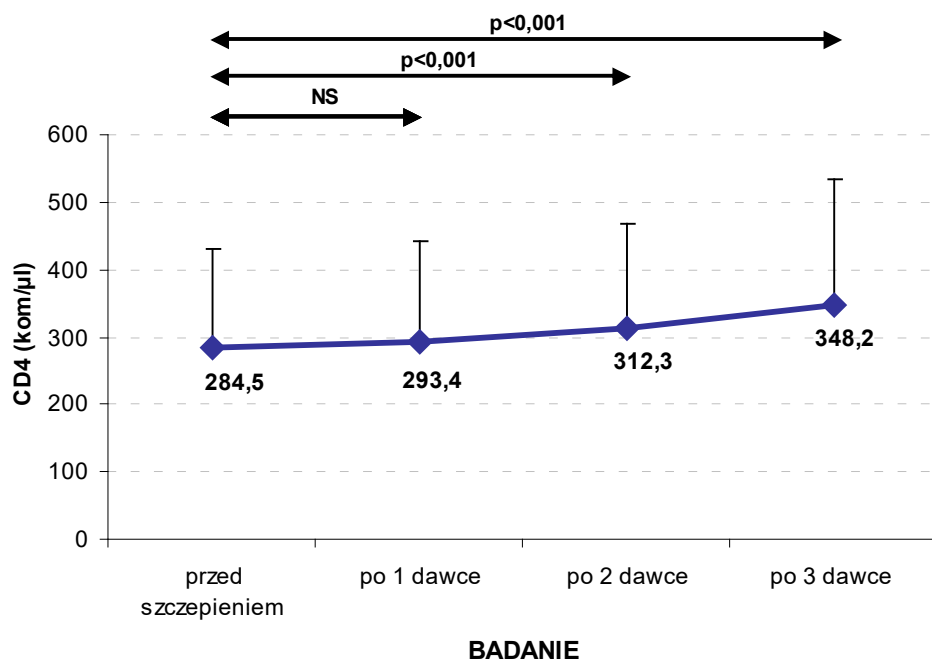
U zakażonych HIV liczba limfocytów CD4 we krwi w kolejnych badaniach podczas szczepienia nie różniła się statystycznie znamienne od liczby limfocytów CD4 oznaczonej przed szczepieniem (Ryc. 47).

W grupie chorych leczonych antyretrowirusowo obserwowano wzrost liczby limfocytów CD4 po kolejnych dawkach szczepienia. Po pierwszej dawce wzrost ten był statystycznie nieistotny (średnio o około 9 komórek w mikrolitrze), po drugiej i trzeciej dawce statystycznie istotny na poziomie  $p < 0,001$  (średnio odpowiednio o około 28 i 64 komórki w mikrolitrze) (Ryc. 48).

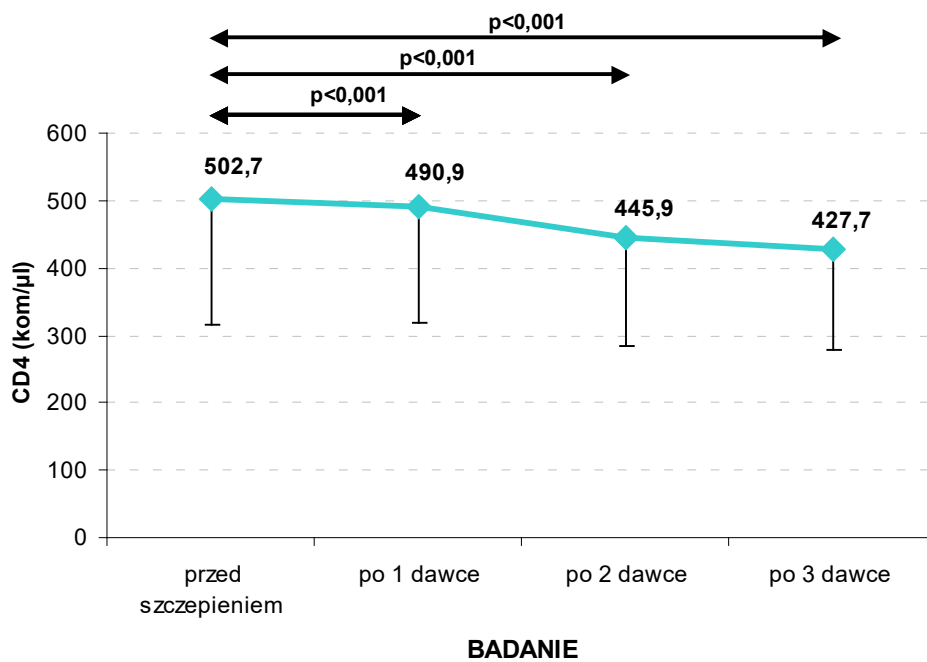
Natomiast w grupie chorych nieleczonych obserwowano statystycznie znamienne ( $p < 0,001$ ) spadek liczby limfocytów CD4 po kolejnych dawkach szczepionki, po pierwszej dawce średnio o około 12 komórek w mikrolitrze, po drugiej o około 57 komórek w mikrolitrze, po trzeciej o 75 komórek w mikrolitrze (Ryc. 49).



Rycina 47. Zachowanie się liczby limfocytów CD4 w krwi w kolejnych badaniach u zakażonych HIV

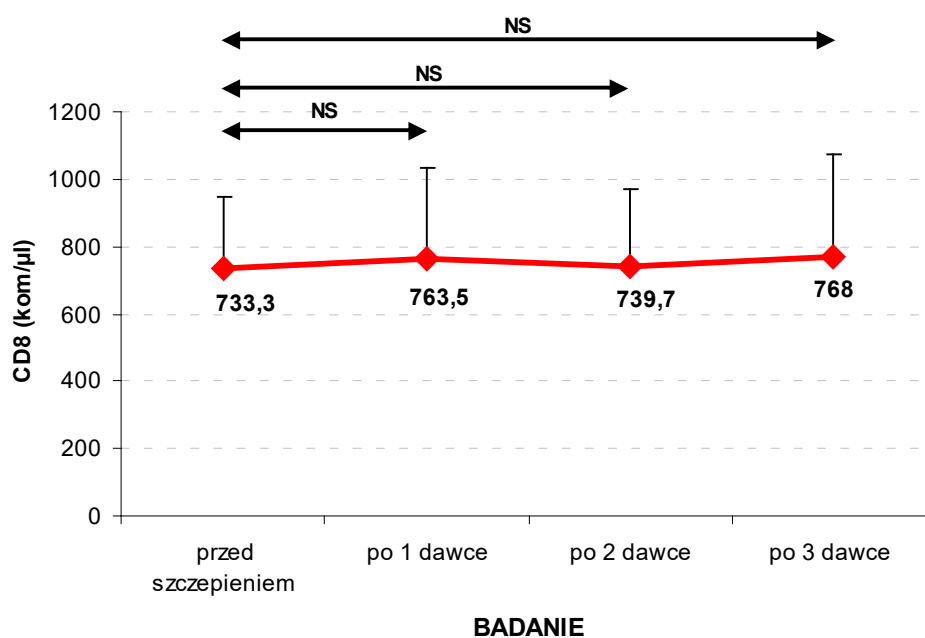


Rycina 48. Zachowanie się liczby limfocytów CD4 w krwi w kolejnych badaniach w grupie leczonej antyretrowirusowo

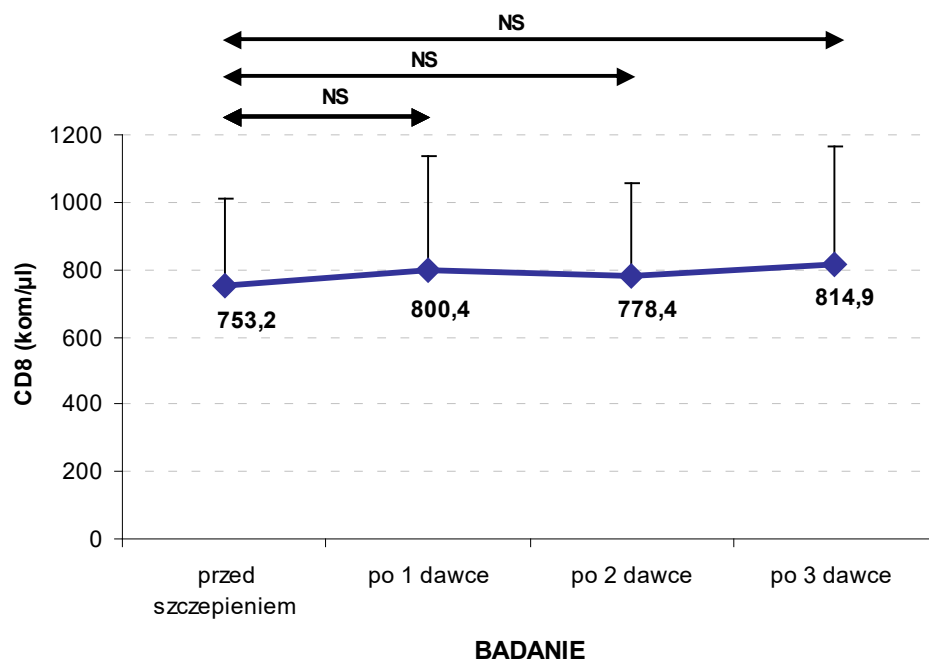


Rycina 49. Zachowanie się liczby limfocytów CD4 w krwi w kolejnych badaniach w grupie nieleczonej antyretrowirusowo

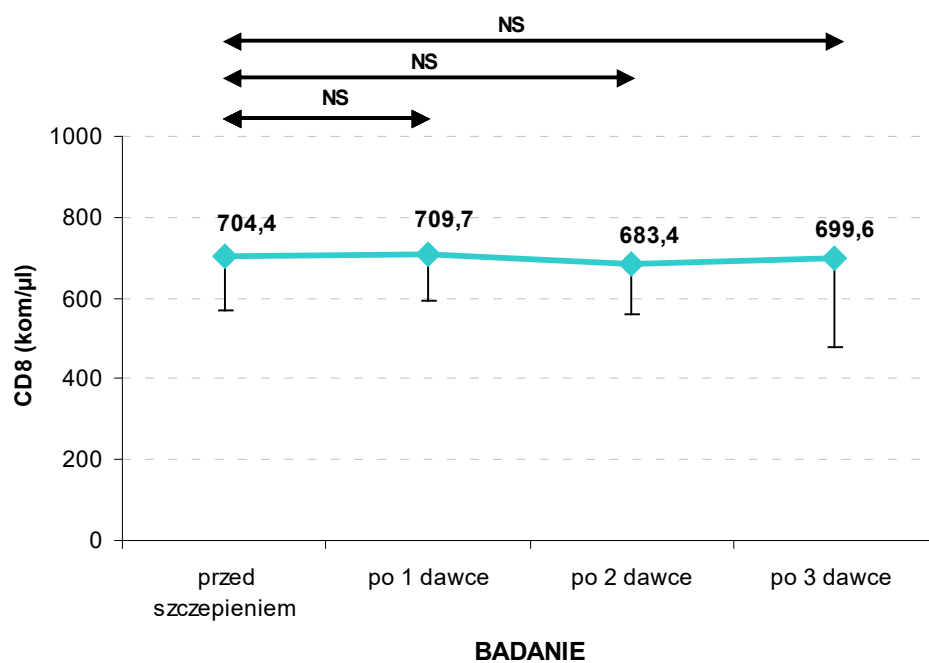
U zakażonych HIV, w grupie chorych leczonych i nieleczonych antyretrowirusowo liczba limfocytów CD8 we krwi w kolejnych badaniach podczas szczepienia nie różniła się statystycznie znamienne od liczby limfocytów CD8 oznaczonej przed szczepieniem (Ryc. 50, 51, 52).



Rycina 50. Zachowanie się liczby limfocytów CD8 w krwi w kolejnych badaniach u zakażonych HIV



Rycina 51. Zachowanie się liczby limfocytów CD8 w krwi w kolejnych badaniach w grupie leczonej antyretrowirusowo

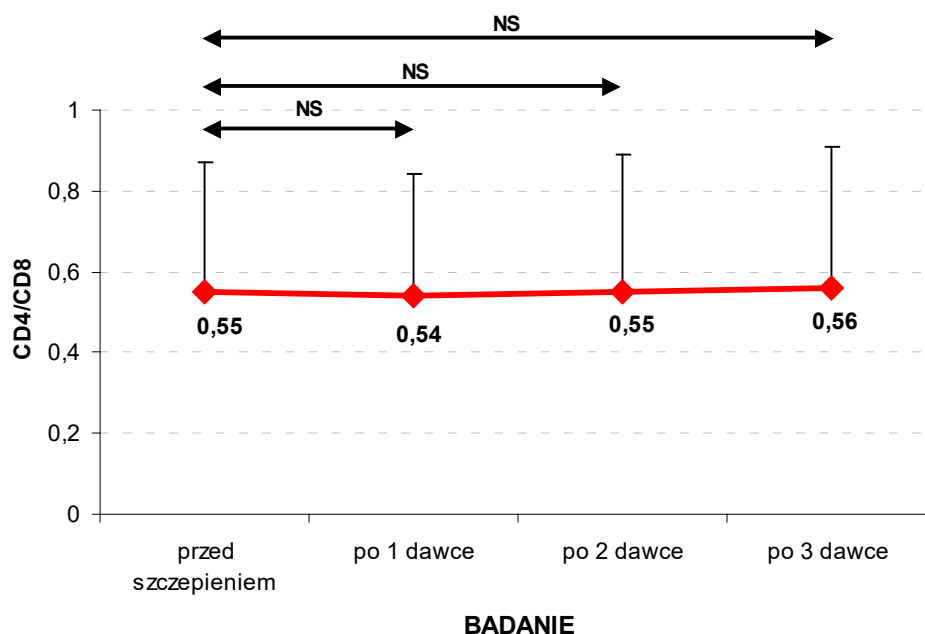


Rycina 52. Zachowanie się liczby limfocytów CD8 w krwi w kolejnych badaniach w grupie nieleczonej antyretrowirusowo

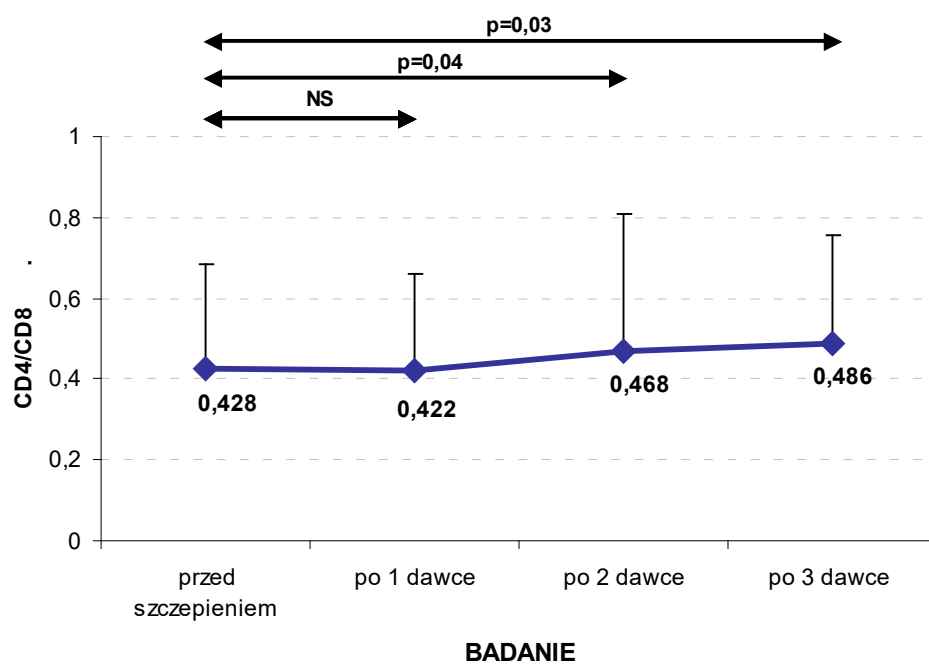
U zakażonych HIV wartość stosunku liczby limfocytów CD4 do CD8 we krwi w kolejnych badaniach podczas szczepienia nie różniła się statystycznie znamienne od wartości wyjściowej oznaczonej przed szczepieniem (Ryc. 53).

W grupie chorych leczonych antyretrowirusowo obserwowano wzrost wartości tego wskaźnika z 0,428 przed szczepieniem do 0,468 po drugiej dawce ( $p = 0,04$ ) i 0,486 po trzeciej dawce szczepionki ( $p = 0,03$ ). Po pierwszej dawce brak było statystycznie znamienych różnic (Ryc. 54).

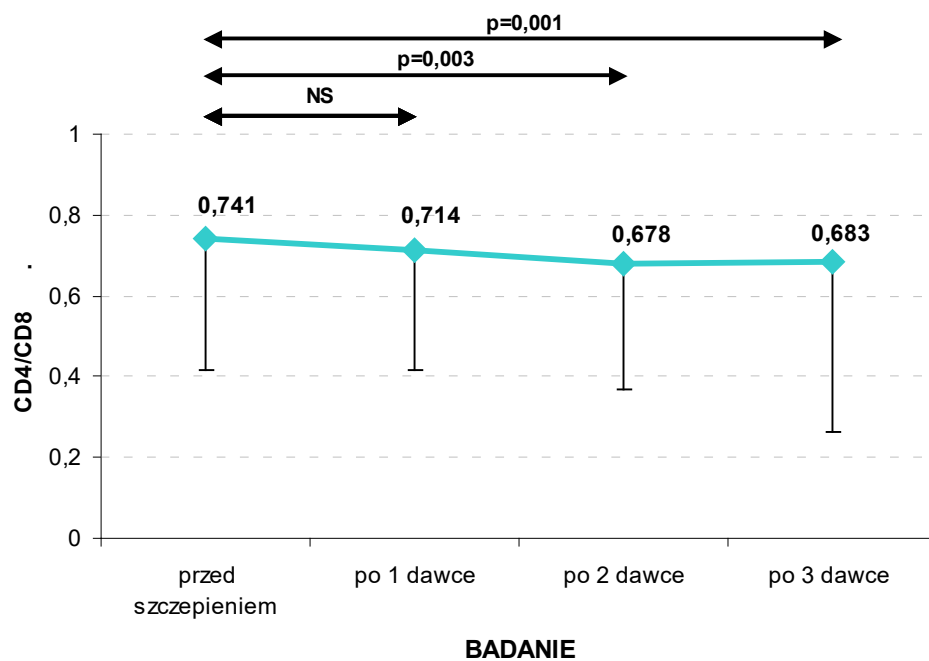
W grupie chorych nieleczonych obserwowano natomiast statystycznie znamienne spadki wartości CD4/CD8 z 0,741 przed szczepieniem do 0,678 po drugiej dawce ( $p = 0,003$ ) i 0,683 po trzeciej dawce szczepionki ( $p = 0,001$ ). Po pierwszej dawce brak było statystycznie znamienych różnic (Ryc. 55).



Rycina 53. Wielkość stosunku CD4/CD8 w kolejnych badaniach u zakażonych HIV

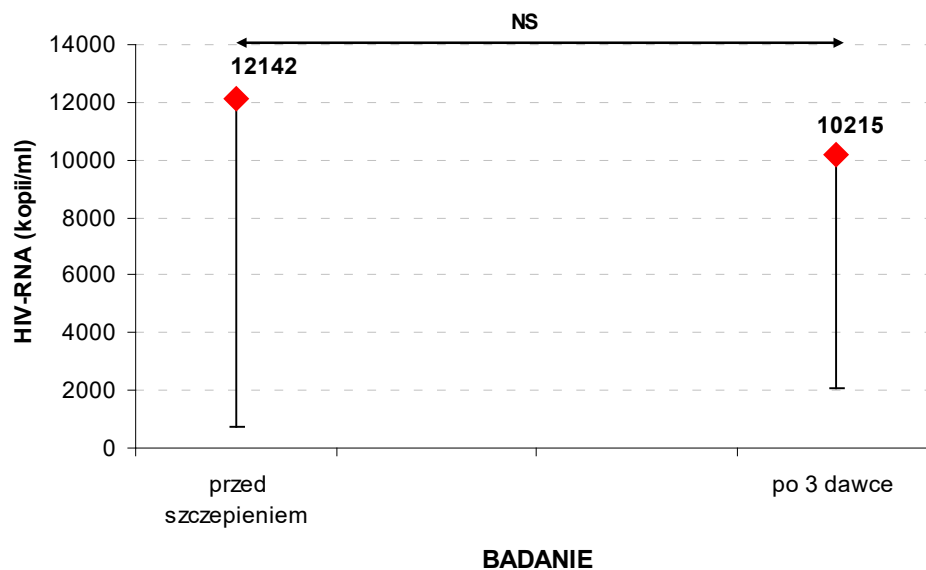


Rycina 54. Wielkość stosunku CD4/CD8 w kolejnych badaniach w grupie leczonej antyretrowirusowo



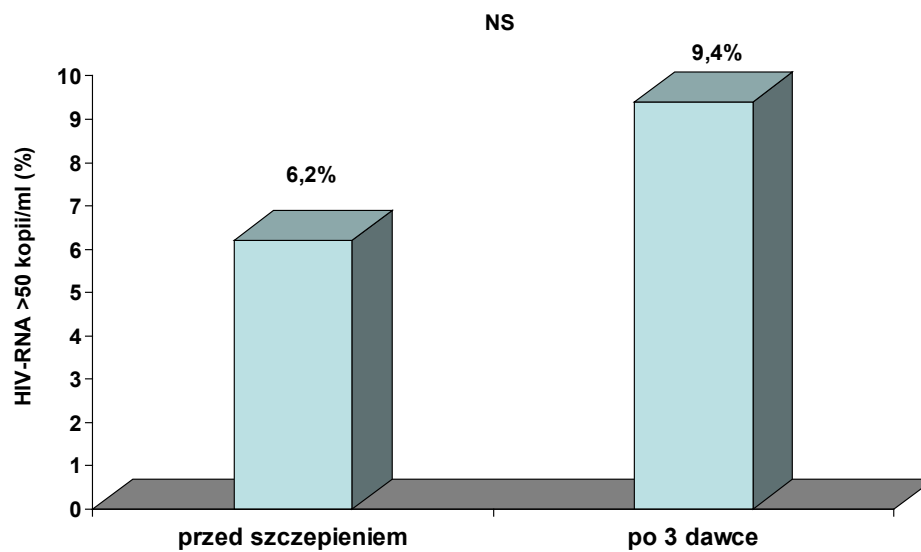
Rycina 55. Wielkość stosunku CD4/CD8 w kolejnych badaniach w grupie nieleczonej antyretrowirusowo





Rycina 56. Wielkość wirerii HIV-RNA w kolejnych badaniach w grupie nieleczonej antyretrowirusowo

U chorych nieleczonych antyretrowirusowo średnia wartość wirerii HIV przed szczepieniem wynosiła 12 142 kopii/ml (od 167 do 48 000 kopii/ml), natomiast po trzeciej dawce szczepionki 10 215 kopii/ml (od 118 do 32 400 kopii/ml). Różnice te nie były istotne statystycznie (Ryc. 56).



Rycina 57. Odsetek chorych z wykrywalną wiremią HIV w kolejnych badaniach w grupie leczonej antyretrowirusowo

Wśród leczonych antyretrowirusowo u 2 chorych (6,2%) przed szczepieniem stwierdzono wykrywalną wirię HIV (powyżej 50 kopii/ml), natomiast po trzeciej dawce szczepionki u 3 chorych (9,4%). Różnice te nie były istotne statystycznie (Ryc. 57).

Tabela VIII. Badanie zależności pomiędzy wielkością miana anty-HBs a najniższą liczbą limfocytów CD4 (CD4min), liczbą limfocytów CD4 w dniu rozpoczęcia szczepień, stosunku CD4/CD8, najwyższą wiremią HIV (HIV-RNAmax).

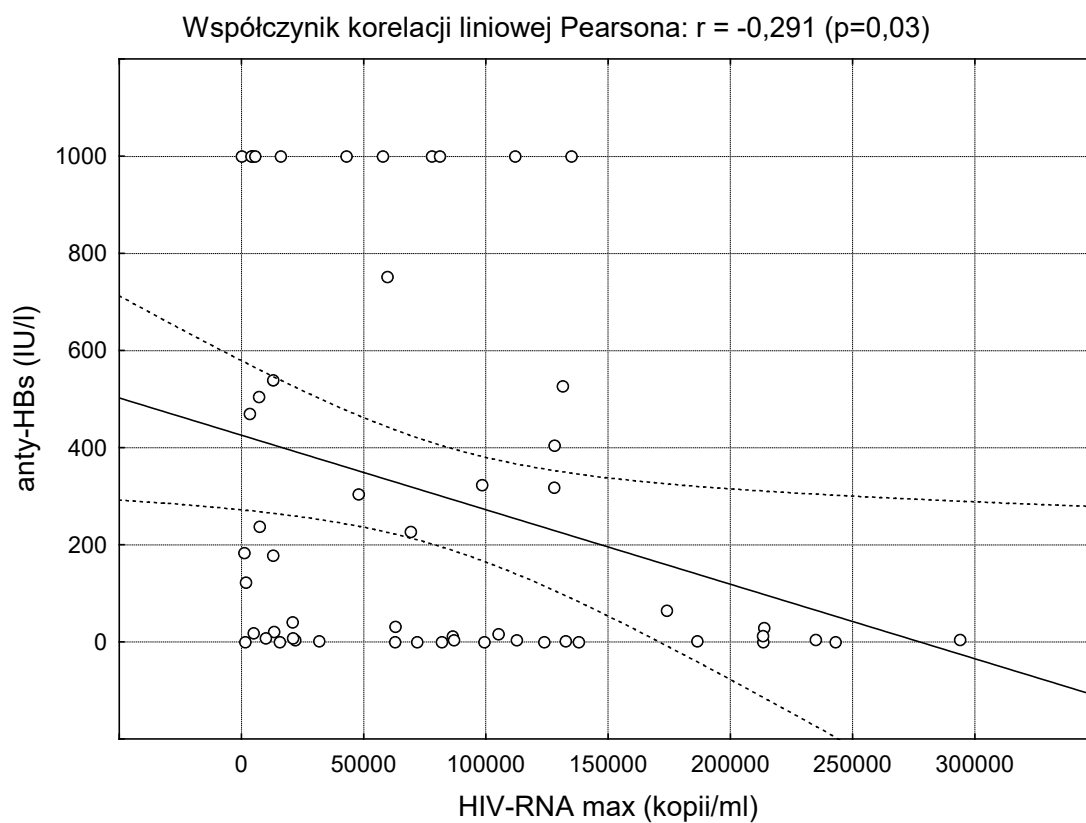
Badany parametr	Współczynnik korelacji liniowej r Pearsona					
	Badanie 1		Badanie 2		Badanie 3	
	r	p	r	p	r	p
CD4min	0,427	(p<0,001)	0,438	(p<0,001)	0,144	(NS)
CD4	0,415	(p<0,001)	0,425	(p<0,001)	0,112	(NS)
CD4/CD8	0,294	(p=0,03)	0,319	(p=0,02)	0,104	(NS)
HIV-RNAmax	-0,204	(NS)	-0,191	(NS)	-0,291	(p=0,03)

Objaśnienia: p – poziom istotności, r - współczynnik korelacji

Stwierdzono statystycznie istotną ( $p < 0,001$ ) współzależność wprost proporcjonalną pomiędzy liczbą limfocytów CD4 i CD4min a wielkością miana anty-HBs po pierwszej i drugiej dawce szczepionki. Oznacza to, że im wyższa była liczba limfocytów CD4 i CD4min przed szczepieniem tym wyższe miano anty-HBs osiągnęli chorzy. Zależności takiej nie stwierdzono po trzeciej dawce szczepionki.

Stwierdzono także statystycznie istotną współzależność wprost proporcjonalną pomiędzy wielkością stosunku CD4/CD8 przed szczepieniem a wysokością miana anty-HBs po pierwszej ( $p = 0,03$ ) i drugiej dawce szczepionki ( $p = 0,02$ ). Zależności takiej nie stwierdzono po trzeciej dawce szczepionki.

Po pierwszej i drugiej dawce szczepionki nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy wiremią HIV-RNAmax a wysokością miana anty-HBs, natomiast po trzeciej dawce była ona statystycznie istotna ( $p = 0,03$ ) i odwrotnie proporcjonalna. Oznacza to, że im niższa była wartość HIV-RNAmax tym wyższe miano anty-HBs osiągnęli chorzy (Ryc. 58).



Rycina 58. Zależność pomiędzy wysokością miana anty-HBs po trzeciej dawce szczepionki a maksymalną wiremią HIV (HIV-RNA<sub>max</sub>) wg danych z historii choroby

Tabela IX. Objawy niepożądane po szczepieniu w grupie badanej (zakażonych HIV) i kontrolnej

Objawy uboczne	Grupa badana (n=54)		Grupa kontrolna (n=56)		p
	n	%	n	%	
Bolesność miejscowa	6	11,1	5	8,9	NS
Zaczerwienienie	2	3,7	2	3,5	NS
Stan podgorączkowy	1	1,8	1	1,8	NS
Bóle głowy	1	1,8	0	0	NS

Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w częstości występowania objawów niepożądanych po szczepieniu w grupie badanej i kontrolnej. Żaden z chorych nie manifestował poważnych objawów niepożądanych (Tab. IX).

## **5. Dyskusja**

Wydłużający się okres życia chorych zakażonych wirusem HIV, spowodowany stosowaniem współczesnych wysoce skutecznych leków antyretrowirusowych sprawia, że coraz częściej na długość i jakość życia tych chorych wpływają inne czynniki, takie jak: wirusowe zapalenia wątroby, infekcje oportunistyczne, działania niepożądane stosowanych leków i używek lub nowotwory.

Ze względu na wspólną drogę wnikania do organizmu wirusów HIV i HBV często dochodzi do jednoczesnego zakażenia tymi patogenami. Według danych literaturowych u 64 - 84% osób zakażonych HIV stwierdza się obecność przeciwciał anti-HBc IgG, które świadczą o przebyciu zakażenia HBV, a u około 16% cechy przewlekłego wzv typu B [36, 45, 93, 115]. Badania przeprowadzone u chorych zarejestrowanych w Poradni Nabytych Niedoborów Odporności Kliniki Chorób Zakaźnych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie ujawniły, że przeciwciała anti-HBc IgG występowały u 71% pacjentów, a antygen HBs u 4% pacjentów. Wśród zakażonych przyjmujących dożylnie narkotyki te markery serologiczne wzv typu B występowały częściej, u odpowiednio 90 % i 8% chorych [59].

Zakażenie HBV u pacjentów z HIV charakteryzuje się pozornie łagodnym przebiegiem. Objawy kliniczne są skąpe, a aktywność aminotransferaz nie jest wysoka. Te łączne zakażenia prowadzą jednak do przewlekłych następstw chorobowych dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej, niezakażonych HIV [11, 42, 99, 111].

Zakażenie HIV wpływa na przebieg zakażenia HBV i progresję zmian patologicznych w wątrobie. HIV powoduje zwiększoną replikację wirusa HBV, modyfikuje odpowiedź zapalną wątroby przyspieszając rozwój włóknienia i zmian morfologicznych typowych dla marskości. Zmiany te obserwowane są szczególnie u osób z zaawansowanym zakażeniem HIV, a więc znaczną supresją układu immunologicznego, charakteryzującą się niską liczbą limfocytów CD4 w krwi obwodowej [25, 65, 131]. Mechanizm tych zaburzeń nie jest do końca wyjaśniony. Wydaje się, że spadek liczby limfocytów CD4 w trakcie zakażenia HIV może osłabiać odpowiedź immunologiczną na antygeny HBV, ponadto wirus HIV wpływa na produkcję cytokin, które mogą zwiększać proliferację hepatocytów i nasilać włóknienie [106]. Stwierdzono, że u zakażonych HIV i HBV częstość występowania pierwotnego raka wątroby jest większa niż w populacji chorych bez zakażenia HIV. Również

transmisja wertykalna HBV od matki do płodu oraz transmisja seksualna są częstsze u tych chorych [49, 54, 106].

Wirus HIV sprzyja reaktywacji zakażenia HBV. Prawdopodobnie jest to związane z obecnym w zakażonych HBV komórkach cyklicznie kowalentnie zamkniętego DNA (cccDNA) i zjawiskiem tzw. minireplikacji HBV [65, 106, 131]. Mechanizm minireplikacji nie jest do końca poznany. Zwraca się na jego duże znaczenie w przewlekaniu się zakażenia HBV lub pojawieniu się objawów ponownej infekcji po leczeniu [65, 131]. Wśród nosicieli HIV częściej także dochodzi do ponownej serokonwersji anty-HBe do antygeny HBe, z towarzyszącym wzrostem aktywności aminotransferaz, a nawet objawami ostrego wzw [11, 65, 75, 131].

Znaczącym problemem klinicznym u chorych z zakażeniem HIV jest hepatotoksyczność leków stosowanych zarówno w terapii przeciwwirusowej, jak i w leczeniu infekcji oportunistycznych. Problem ten dotyczy szczególnie osób ze współistniejącym zakażeniem wirusami hepatotropowymi, w tym HBV. Wszystkie klasy leków antyretrowirusowych, a więc inhibitory proteazy oraz nukleozydowe i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, mogą wywoływać objawy polekowego uszkodzenia wątroby. Manifestować się one mogą jedynie bezobjawowym wzrostem aktywności aminotransferaz w surowicy, ale także zespołem cholestatycznym lub poważnymi następstwami klinicznymi z ostrą niewydolnością wątroby włącznie [123, 124]. Objawy uboczne po leczeniu antyretrowirusowym spotyka się u około 10% chorych, ale 3-8 razy częściej u pacjentów zakażonych jednocześnie HBV lub HCV [123, 124]. W większości przypadków są one łagodne i nie wymagają zmiany dotychczasowego postępowania terapeutycznego [29].

Tak więc, ze względu na szybką progresję zmian wątrobowych u chorych zakażonych łącznie HIV i HBV zaleca się monitorowanie przebiegu tego zakażenia, podejmowanie leczenia przewlekłego wzw typu B, a także wykonywanie szczepień profilaktycznych przeciw wzw typu B u chorych bez infekcji HBV [49].

Z uwagi na częstsze występowanie innych schorzeń w populacji chorych z HIV zalecane są u tych osób także inne szczepienia ochronne. U dorosłych do szczepień tych należą: szczepienie przeciwko wzw typu A (u osób z koinfekcją HBV lub HCV), przeciwko grypie, tężcowi i błonicy oraz zakażeniom wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis* [16, 17, 18, 95].

U zakażonych HIV ze znacznym upośledzeniem odporności nie zaleca się natomiast szczepionek zawierających żywe, atenuowane wirusy takich, jak szczepionka

przeciw świnicy, różyczce, odrze, żółtej gorączce i ospie wietrznej, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia groźnych powikłań poszczepiennych [16, 17]. Opisany został przypadek śmiertelnego przebiegu zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego u mężczyzny z zaawansowanym zakażeniem HIV po szczepieniu na żółtą gorączkę [63].

Wśród szczepionek przeciw wzv typu B obecnie najczęściej stosowane są w Polsce preparaty Engerix B i HBvaxPro. Szczepionki te różnią się ilością antygeny HBs zawartą w pojedynczej dawce, która dla dorosłych wynosi odpowiednio 20 i 10 µg. HBvaxPro wykazuje wyższą immunogenność w porównaniu z innymi szczepionkami przeciw wzv typu B w przeliczeniu na ilość podanego antygeny, dlatego zawartość antygeny HBs jest w niej niższa niż w pozostałych preparatach rekombinowanych [88]. W badaniach wykazano, że HBvaxPro indukuje blisko 5-krotnie wyższe średnie miano przeciwciał niż inne preparaty [88]. Szczepionka nie zawiera tiomersalu jako środka konserwującego, który może powodować miejscowe reakcje alergiczne typu późnego, jak zaczerwienienie i obrzęk w miejscu podania preparatu, oraz posiada potencjalne działanie neurotoksyczne [44, 56]. W niniejszej pracy zastosowany został preparat HBvaxPro firmy Merck Sharp & Dohme.

W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej zalecony przez komitety doradcze rządowe i naukowe, w tym ACIP (*Advisory Committee on Immunisation Practices*) oraz IDSA (*Infection Diseases Society of America*) przy CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) schemat szczepienia przeciw wzv typu B u osób dorosłych zakażonych HIV polega na podawaniu pojedynczej dawki w dniu 0, po 1 i 6 miesiącach. Po zakończeniu cyklu szczepień należy ocenić miano przeciwciał anty-HBs i w przypadku stwierdzenia braku odporności podać dodatkowe dawki szczepionki (od jednej do trzech) [19, 134]. Podobne zalecenia znalazły się w Polskim Programie Szczepień Ochronnych wydanym przez Ministerstwo Zdrowia w 2005 roku [89]. WHO u chorych z upośledzoną odpornością, w tym zakażonych HIV, zaleca również szczepienie według schematu 0 – 1 - 6 miesięcy ale dawką podwójną [146]. Natomiast międzynarodowy zespół ekspertów zajmujący się łącznymi zakażeniami HIV i HBV w 2005 roku zróżnicował schematy szczepień w zależności od zaawansowania zakażenia HIV [120]. Według tych zaleceń chorzy z liczbą limfocytów CD4 wyższą od 500 kom/mm<sup>3</sup> powinni być szczepieni tak, jak osoby zdrowe, tj. trzema dawkami pojedynczymi według schematu 0 – 1 - 6 miesięcy, natomiast chorzy z liczbą limfocytów CD4 wyższą od 200 kom/mm<sup>3</sup>, a niższą od 500 kom/mm<sup>3</sup> czterema dawkami pojedynczymi według schematu 0 – 1 – 2 - 12 miesięcy.



U chorych z liczbą limfocytów CD4 niższą niż 200 kom/mm<sup>3</sup> wskazane jest włączenie leczenia antyretrowirusowego i rozpoczęcie szczepień po uzyskaniu poprawy odporności. Wspomniany powyżej zespół ekspertów zaleca kontrolę miana przeciwciał anti-HBs po 1 - 2 miesiącach od podania ostatniej dawki szczepionki i w przypadku braku serokonwersji podanie dodatkowych pojedynczych dawek lub powtórzenie całego cyklu szczepień dawką podwójną [120].

W wielu pracach zwraca się także uwagę na szybki spadek miana przeciwciał u zakażonych HIV, dlatego coraz częściej rekomenduje się w tej populacji uzyskanie poszczepiennego miana anti-HBs wyższego od 100 IU/l, a także systematyczną kontrolę przeciwciał jeden raz w roku oraz podawanie dawek przypominających chorym, u których miano anti-HBs obniży się [13, 69, 120].

W niniejszej pracy szczepiono chorych zgodnie z zaleceniami CDC oraz Polskiego Programu Szczepień Ochronnych. Stosowano dawki pojedyncze według schematu 0 – 1 - 6 miesięcy, a chorym którzy nie uzyskali ochronnego miana przeciwciał podawano dawki dodatkowe w odstępach jednomiesięcznych maksymalnie do trzech razy. Ocenę skuteczności immunizacji przeprowadzono w odniesieniu do minimalnego zabezpieczającego miana przeciwciał anti-HBs (> 10 IU/l) oraz w pełni zabezpieczającego (> 100 IU/l) [114].

Skuteczność szczepienia przeciw wzw typu B wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV po trzech pojedynczych dawkach szczepionki rekombinowanej, według danych z literatury, jest niższa w porównaniu z osobami zdrowymi i wynosi odpowiednio 24-56% i 90-95% [38, 87, 142]. Potwierdzają to wyniki niniejszych badań. Ochronne miano przeciwciał anti-HBs po szczepieniu podstawowym osiągnęło 92,9% osób z grupy kontrolnej i tylko 63% chorych zakażonych HIV, natomiast miano anti-HBs przewyższające 100 IU/l w grupie kontrolnej występowało blisko dwukrotnie częściej (80,4%) niż u zakażonych HIV (46,3%), a różnice te były istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Odpowiedź na szczepienie zależy od stadium zaawansowania zakażenia HIV. Według wielu autorów u pacjentów we wczesnym stadium zakażenia istnieje większe prawdopodobieństwo powstania ochronnego miana przeciwciał anti-HBs po zastosowaniu standardowego schematu szczepienia w porównaniu z chorymi w późniejszym stadium. Stwierdzono, że im wyższa liczba limfocytów CD4 we krwi obwodowej tym lepsza jest odpowiedź na szczepienie [13, 24, 27, 69, 130, 143]. Chorzy z liczbą limfocytów CD4 wyższą niż 500 kom./μl w 87% osiągają ochronne

miana anty-HBs, znacznie rzadziej (33%) z liczbą CD4 wyższą niż 200 a niższą niż 500 kom./ $\mu$ l, a z liczbą CD4 niższą niż 200 kom./ $\mu$ l tylko 25% [13]. U badanych w niniejszej pracy chorych ochronne miano przeciwciał uzyskało tylko 14,3% osób z liczbą limfocytów CD4 niższą niż 200 kom./ $\mu$ l, zaś miano anty-HBs powyżej 100 IU/l nie stwierdzono u żadnej z nich. Natomiast chorzy z wyższą liczbą limfocytów CD4 odpowiadali na szczepienie znacznie lepiej ( $p = 0,015$ ). Wśród osób z liczbą limfocytów CD4 wyższą niż 200 a niższą niż 500 kom./ $\mu$ l 75,7% uzyskało ochronne miano przeciwciał, w tym 54,1% miano powyżej 100 IU/l, a u osób z liczbą limfocytów CD4 wyższą niż 500 kom./ $\mu$ l połowa uzyskała ochronne miano anty-HBs i wszyscy mieli miano wyższe od 100 IU/l. Na skuteczność szczepienia nie miała natomiast istotnego wpływu wielkość stosunku liczby limfocytów CD4 do CD8 w krwi obwodowej chorych (CD4/CD8); nieznacznie gorszą odpowiedź obserwowano u chorych, u których stosunek CD4/CD8 był niższy niż 0,5.

Na skuteczność szczepienia ma także wpływ wysokość wirerii HIV w surowicy krwi. Najczęściej ochronne miano przeciwciał osiągają chorzy leczeni antyretrowirusowo oraz z niewykrywalnym poziomem HIV-RNA w surowicy [69, 96]. W prezentowanym badaniu nie stwierdzono znamienych różnic w odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy grupą leczoną i nieleczoną antyretrowirusowo, jednakże nieznacznie wyższe miano przeciwciał obserwowano u chorych nieleczonych. Ochronne miano anty-HBs uzyskało 72,7% chorych nieleczonych oraz 56,3% leczonych antyretrowirusowo, w tym wysokie miano powyżej 100 IU/l uzyskało odpowiednio 59,1% i 37,5% chorych. Różnice te można tłumaczyć mniejszym zaawansowaniem zakażenia HIV u objętych badaniem chorych nieleczonych antyretrowirusowo. W grupie tej były osoby, u których nie występowały choroby wskaźnikowe AIDS, liczba limfocytów CD4 nigdy nie obniżyła się poniżej 350 kom./ $\mu$ l oraz wirerii HIV nie wzrosła powyżej 50 tys. kopii/ml. Aktualna wielkość wirerii HIV także nie miała istotnego wpływu na odpowiedź poszczepienną, obserwowano jednak nieznacznie częściej ochronne miano anty-HBs u osób z wirerią HIV niższą niż 10 tys. kopii/ml (64,6%) w porównaniu z grupą chorych z wyższą wirerią (50%).

W pracy tej analizowano także wpływ zaawansowania zakażenia HIV w przeszłości (na podstawie danych z historii choroby pacjentów) na skuteczność szczepień. Stwierdzono, że wystąpienie choroby wskaźnikowej AIDS w przeszłości miało istotny wpływ na odpowiedź immunologiczną. Już po pierwszej dawce

szczepienia w grupie pacjentów z chorobami wskaźnikowymi AIDS średnie miano anty-HBs było znamienne niższe ( $p = 0,05$ ) niż u pacjentów bez tych chorób i wynosiło odpowiednio 1,5 i 5,1 IU/l. Różnica ta po kolejnych dawkach szczepienia pogłębiała się i tak po drugiej dawce średnie miano anty-HBs u pacjentów z chorobami wskaźnikowymi wynosiło 4,7 IU/l i 55,5 IU/l u pacjentów bez chorób wskaźnikowych ( $p = 0,004$ ), a po trzeciej dawce 186,7 IU/l i 333,3 IU/l ( $p = 0,05$ ). Ochronne miano przeciwciał po szczepieniu podstawowym uzyskało 69,8% chorych bez chorób wskaźnikowych, natomiast tylko 36,4% pacjentów z chorobami wskaźnikowymi w wywiadzie. Wysokie miano anty-HBs ( $> 100$  IU/l) uzyskało odpowiednio 53,5% i 18,2% pacjentów. Liczba limfocytów CD4 oraz wiremia HIV w przeszłości (CD4min, HIV-RNAm<sub>max</sub>) nie miały istotnego wpływu na aktualną odpowiedź immunologiczną, ale najniższą odpowiedź obserwowano u chorych z CD4min mniejszym niż 200 kom./ $\mu$ l oraz HIV-RNAm<sub>max</sub> większym niż 50 tys. kopii/ml.

Zwiększenie dawki szczepionki lub liczby dawek może wpłynąć na poprawę odpowiedzi immunologicznej u zakażonych HIV [35]. W jednym z badań po zwiększeniu liczby dawek szczepionki z 3 do 6 skuteczność szczepienia wzrosła z 55% do 90%, jednakże po 12 miesiącach ochronne miano przeciwciał utrzymywało się tylko u 58% chorych [107]. U osób z prawidłową odpornością ochronne miano przeciwciał po roku od zakończenia szczepień stwierdzano u 92% [107, 146]. Po kolejnych dawkach dodatkowych szczepionki u chorych objętych niniejszym badaniem, którzy nie uzyskali ochronnego miana przeciwciał po standardowym szczepieniu, liczba osób uodpornionych, w tym także z mianem anty-HBs powyżej 100 IU/l wzrastała. Po pierwszej dawce dodatkowej odsetek osób z anty-HBs powyżej 10 IU/l wyniósł 79,7%, po drugiej 87,1%, po trzeciej 90,7%. Miano anty-HBs powyżej 100 IU/l uzyskało odpowiednio 57,4%, 66,7% i 79,6% chorych. Tak więc, po zwiększeniu liczby dawek szczepionki z trzech do sześciu, otrzymano wyniki takie, jak w populacji wolnej od zakażenia HIV.

Podobnie, jak w trakcie szczepienia podstawowego, obserwowano u chorych zróżnicowaną odpowiedź immunologiczną po dodatkowych dawkach szczepionki, uzależnioną od liczby limfocytów CD4 w krwi obwodowej. Po pierwszej dawce dodatkowej tylko 42,9% chorych z liczbą limfocytów niższą niż 200 kom./ $\mu$ l uzyskało ochronne miano anty-HBs, 86,5% z liczbą limfocytów CD4 wyższą niż 200 a niższą niż 500 kom./ $\mu$ l i 80% z liczbą limfocytów CD4 wyższą niż 500 kom./ $\mu$ l ( $p = 0,032$ ). Po drugiej dawce dodatkowej szczepionki miano anty-HBs powyżej 10 IU/l uzyskało

odpowiednio 71,4%, 98,2% i 90% chorych, natomiast po trzeciej dawce dodatkowej 71,4%, 94,6% i 90% chorych (różnice nieistotne statystycznie). Natomiast na odpowiedź immunologiczną po kolejnych dawkach dodatkowych szczepionki nie miały wpływu takie czynniki, jak wiek i płeć chorych, współzakażenie HCV, leczenie antyretrowirusowe, występowanie chorób wskaźnikowych AIDS i wielkość wirerii HIV.

Dotychczasowe próby podniesienia skuteczności szczepienia przeciw wzv typu B u zakażonych HIV przez jednoczesne stosowanie jako adjuwantów interleukiny 2 (IL-2) lub czynnika stymulującego wzrost granulocytów (G-CSF) nie odniosły sukcesu [114, 136]. G-CSF był wcześniej używany z powodzeniem podczas szczepienia pacjentów hemodializowanych [61]. Po zastosowaniu G-CSF u zakażonych HIV obserwowano wprawdzie po drugiej dawce szczepionki wyższe miana anty-HBs w porównaniu z grupą kontrolną, ale po trzeciej dawce szczepionki różnice te zanikały [114]. Natomiast dołączenie IL-2 do szczepień nie miało wpływu na jego efektywność [136].

Skuteczność szczepienia przeciw wzv typu B maleje wraz z wiekiem osób szczepionych. Najwyższa jest u dzieci i wynosi około 99%, u dwudziestolatków wynosi około 95%, trzydziestolatków 90%, czterdziestolatków 85%, pięćdziesięciolatków 70%, natomiast u osób powyżej 60 roku życia tylko 50% [110]. W prezentowanym badaniu analiza statystyczna efektywności szczepień w grupach wiekowych poniżej 30 lat, od 30 do 40 lat i powyżej 40 lat nie wykazała znamienych różnic pomiędzy tymi grupami, jednakże zarówno w grupie kontrolnej, jak i wśród zakażonych HIV, najsłabszą odpowiedź immunologiczną obserwowano u osób powyżej 40 roku życia. Wśród zakażonych HIV ochronne miano przeciwciał osiągnęło tylko 44,2% chorych w wieku powyżej 40 lat, natomiast wśród osób zdrowych 78,6%.

Gorszą odpowiedź na szczepienie przeciw wzv typu B obserwuje się także u płci męskiej [2, 62]. W prezentowanym badaniu stwierdzono znamienne lepszą odpowiedź immunologiczną u kobiet niż u mężczyzn w grupie osób zdrowych, natomiast w grupie zakażonych HIV różnice te nie były statystycznie znamienne, choć kobiety osiągały nieznacznie wyższe miana anty-HBs. Ochronne miano przeciwciał uzyskały wszystkie szczepione kobiety z grupy kontrolnej (100%), w tym miano powyżej 100 IU/l 93,5% kobiet, podczas gdy mężczyźni uzyskali anty-HBs powyżej 10 IU/l w 84% a anty-HBs powyżej 100 IU/l w 64% ( $p = 0,015$ ). Wśród zakażonych HIV

ochronne miano przeciwciał uzyskało 70% kobiet i 58,8% mężczyzn, a anty-HBs powyżej 100 IU/l 50% kobiet i 44% mężczyzn.

U chorych z zakażeniem HCV odpowiedź poszczepienna jest równie wysoka, jak u osób zdrowych [70], jednakże obserwuje się u nich szybki spadek poziomu przeciwciał. W jednym z badań wykazano, że po czterech latach od przeprowadzonego szczepienia ochronne miano anty-HBs utrzymywało się tylko u 36% szczepionych [22]. Pojedyncze doniesienia mówią o gorszej odpowiedzi na szczepienie przeciw wzv typu B lub wzv typu A u osób zakażonych jednocześnie wirusami HIV i HCV [37, 129]. U badanych chorych z HIV skuteczność szczepienia była niezależna od występowania zakażenia HCV.

Skuteczność innych szczepień u zakażonych HIV jest również niższa niż w populacji ludzi zdrowych i zależy od zaawansowania choroby. Badania u dzieci szczepionych na odrę i różyczkę wykazały, że odpowiedź poszczepienna jest wyższa, gdy nastąpi u nich rekonstrukcja układu immunologicznego po leczeniu antyretrowirusowym [9, 73, 94]. Szczepienia przeciwko grypie, tężcowi i zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* zarówno u dzieci, jak i dorosłych są skuteczne, ale skuteczność ta jest ściśle związana ze stopniem upośledzenia odporności [4, 53, 76, 112, 113, 119, 128, 152].

W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono niekorzystnego wpływu szczepienia przeciw wzv typu B na przebieg zakażenia HIV [27, 143]. W prezentowanej pracy również tego nie odnotowano. W całej populacji szczepionych chorych średnia wartość limfocytów CD4, CD8 oraz stosunku CD4/CD8 nie zmieniła się w trakcie szczepienia. W grupie chorych leczonych antyretrowirusowo obserwowano stopniowy wzrost liczby limfocytów CD4 po kolejnych dawkach szczepionki; po pierwszej dawce średnio o 9 komórek w mikrolitrze krwi, po drugiej o 28 komórek, a po trzeciej o 64 komórki. Zmiany te można wiązać ze stopniową rekonstrukcją układu immunologicznego w wyniku stosowanego skutecznego leczenia antyretrowirusowego i są one zgodne z danymi literaturowymi: według wielu autorów w trakcie podawania HAART następuje wzrost liczby limfocytów CD4 średnio o 50 – 100 kom./ $\mu$ l/rok [6]. Natomiast w grupie chorych nieleczonych obserwowano spadek liczby limfocytów CD4 po kolejnych dawkach szczepionki; po pierwszej średnio o 12 komórek w mikrolitrze krwi, po drugiej o 57 komórek, po trzeciej o 75 komórek. Te wyniki są również zgodne z danymi dostępnymi w piśmiennictwie: u chorych nieleczonych ubywa rocznie 60 – 100 kom./ $\mu$ l limfocytów CD4 [11]. W obydwu

grupach chorych objętych badaniem (nieleczonych i leczonych antyretrowirusowo) szczepienie nie miało wpływu na wielkość wirerii HIV.

Szczepionka przeciw wzw typu B należy do najbezpieczniejszych z dostępnych na rynku. Odczyny miejscowe takie, jak bolesność, zaczerwienienie czy stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia występują rzadko, u 3 – 9 % szczepionych, reakcje uogólnione, jak bóle głowy czy mięśni u 8 – 18 %, a gorączka u 0,4 – 8 % szczepionych. Skórne reakcje alergiczne spotyka się bardzo rzadko, u 1 osoby na 10 000 szczepionych [126, 145], a ciężkie powikłania poszczepienne w zasadzie nie występują. Wstrząs anafilaktyczny opisany został w jednym przypadku na 600 000 podanych dawek [135]. Neuropatia obwodowa, zespół Guillain-Barre, rumień wielopostaciowy, zapalenie stawów lub stwardnienie rozsiane należą do kazuistyki, a ich związek z przebyłym szczepieniem nie został ustalony [5, 26, 77, 81]. U badanych w niniejszej pracy osób, zarówno zakażonych HIV, jak i zdrowych, miejscowe odczyny poszczepienne, w postaci bolesności lub zaczerwienienia, występowały z częstością podobną do opisywanej przez innych autorów, natomiast objawy ogólne, takie jak ból głowy, obserwowano tylko u 1,8% szczepionych. U nikogo nie obserwowano gorączki, u pojedynczych osób występował stan podgorączkowy, a także nie obserwowano poważnych objawów ubocznych.

## **6. Wnioski**

1. Skuteczność standardowego szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u chorych zakażonych wirusem HIV jest mniejsza niż w populacji ludzi zdrowych.
2. Zwiększenie liczby dawek szczepionki do sześciu poprawia efektywność immunizacji do poziomu obserwowanego w populacji wolnej od zakażenia.
3. Zaawansowanie zakażenia HIV istotnie wpływa na skuteczność szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, natomiast takie czynniki, jak: wiek i płeć chorych oraz dodatkowe zakażenie HCV nie mają wpływu na odpowiedź poszczepienną.
4. Szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B nie ma niekorzystnego wpływu na przebieg zakażenia HIV.

## **7. Streszczenie w języku polskim**

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw typu B) stanowi w Polsce poważny problem epidemiologiczny, szczególnie wśród osób z infekcją HIV. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że skuteczność szczepienia przeciw wzw typu B osób zakażonych wirusem HIV jest niższa w porównaniu z osobami zdrowymi i wynosi od 24 do 56%.

Celem pracy była ocena skuteczności standardowego szczepienia przeciw wzw typu B u zakażonych HIV oraz ocena skuteczności szczepienia dodatkowymi dawkami u chorych, którzy nie osiągnęli ochronnego miana przeciwciał po standardowym szczepieniu. Analizowano także jaki wpływ na odpowiedź poszczepienną miały takie czynniki, jak: zaawansowanie zakażenia HIV, leczenie antyretrowirusowe, wiek i płeć chorych oraz dodatkowe zakażenie HCV. Oceniono ponadto wpływ szczepienia na przebieg infekcji HIV.

Badania przeprowadzono w grupie 54 osób dorosłych zakażonych wirusem HIV, pacjentów Poradni Nabytych Niedoborów Odporności przy Klinice Chorób Zakaźnych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Grupę stanowiło 20 kobiet (37%) oraz 34 mężczyzn (63%) w wieku od 20 do 64 lat (średnia 35 lat). Trzydziestu dwóch chorych (59,6%), w tym 22 mężczyzn i 10 kobiet było w trakcie leczenia antyretrowirusowego. Zaawansowanie zakażenia HIV określono na podstawie danych z historii choroby (najniższa wartość limfocytów CD4, najwyższa wiremia HIV) oraz stanu odporności chorych w chwili rozpoczęcia szczepienia (liczba limfocytów CD4 i wiremia HIV w krwi obwodowej). Skuteczność szczepień porównano z grupą kontrolną, którą stanowiło 56 zdrowych, dorosłych ochotników, w tym 31 kobiet (55,4%) i 25 mężczyzn (44,6%) w wieku od 20 do 58 lat (średnia 34,5 lat). W obu grupach na podstawie testów serologicznych wykluczono zakażenie wirusem HBV. Wszystkie osoby z grupy badanej i kontrolnej szczepiono przeciw wzw typu B preparatem HBvaxPro firmy Merck Sharp & Dohme w dawce zarejestrowanej dla osób dorosłych, tj. 10 µg antygeny HBs na dawkę. Szczepionkę podawano domięśniowo w mięsień naramienny trzykrotnie według schematu 0 – 1 – 6 miesięcy. Ponadto grupie chorych z HIV, którzy po trzeciej dawce szczepionki nie uzyskali ochronnego miana przeciwciał anti-HBs (10 IU/l), podawano dodatkowe pojedyncze dawki w odstępach jednomiesięcznych, maksymalnie do trzech razy.



Ocenę skuteczności immunizacji przeprowadzono w odniesieniu do minimalnego zabezpieczającego miana przeciwciał anti-HBs ( $> 10$  IU/l) oraz w pełni zabezpieczającego ( $> 100$  IU/l)

U chorych zakażonych HIV oceniano także przebieg choroby w trakcie immunizacji: oznaczano liczbę limfocytów CD4 i CD8 jeden miesiąc po każdej dawce szczepionki i wiramię HIV jeden miesiąc po trzeciej dawce szczepionki.

Ochronne miano przeciwciał anti-HBs po szczepieniu podstawowym osiągnęło 92,9% osób z grupy kontrolnej i tylko 63% chorych zakażonych HIV, natomiast miano anti-HBs przewyższające 100 IU/l w grupie kontrolnej występowało blisko dwukrotnie częściej (80,4%) niż u zakażonych HIV (46,3%), a różnice te były istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Tylko 14,3% chorych z liczbą limfocytów CD4 niższą niż 200 kom./ $\mu$ l uzyskało ochronne miano anti-HBs, anti-HBs  $> 100$  IU/l nie stwierdzono u żadnego z nich, natomiast chorzy z wyższą liczbą limfocytów CD4 odpowiadali na szczepienie znamienne lepiej ( $p = 0,015$ ). Wśród osób z liczbą CD4 wyższą niż 200 a niższą niż 500 kom./ $\mu$ l 75,7% uzyskało ochronne miano przeciwciał, w tym 54,1% miano powyżej 100 IU/l, a u osób z liczbą limfocytów CD4 wyższą niż 500 kom./ $\mu$ l połowa uzyskała ochronne miano anti-HBs i wszyscy oni mieli miano wyższe od 100 IU/l. Na skuteczność szczepienia nie miała natomiast istotnego wpływu wielkość stosunku liczby limfocytów CD4 do CD8 w krwi obwodowej chorych (CD4/CD8) oraz aktualna wielkość wirēmii HIV, obserwowano jednak nieznacznie częściej ochronne miano anti-HBs u osób z wiramię HIV niższą niż 10 tys. kopii/ml (64,6%) w porównaniu z grupą chorych z wyższą wiramię (50%).

Ochronne miano przeciwciał po szczepieniu podstawowym uzyskało 69,8% chorych bez chorób wskaźnikowych, natomiast tylko 36,4% pacjentów z chorobami wskaźnikowymi w wywiadzie. Wysokie miano anti-HBs ( $> 100$  IU/l) uzyskało odpowiednio 53,5% i 18,2% pacjentów. Liczba limfocytów CD4 oraz wirēmia HIV w przeszłości (CD4<sub>min</sub>, HIV-RNA<sub>max</sub>) nie miały istotnego wpływu na aktualną odpowiedź immunologiczną, ale najslabszą odpowiedź obserwowano u chorych z CD4<sub>min</sub> mniejszym niż 200 kom./ $\mu$ l oraz HIV-RNA<sub>max</sub> większym niż 50 tys. kopii/ml.

W prezentowanym badaniu stwierdzono znamienne lepszą odpowiedź immunologiczną u kobiet niż u mężczyzn w grupie osób zdrowych, natomiast w grupie zakażonych HIV różnice te nie były statystycznie znamienne, choć kobiety osiągały

nieznacznie wyższe miano anty-HBs. Ochronne miano przeciwciał uzyskały wszystkie szczepione kobiety z grupy kontrolnej (100%), w tym miano powyżej 100 IU/l 93,5% kobiet, podczas gdy mężczyźni uzyskali anty-HBs powyżej 10 IU/l w 84% a anty-HBs powyżej 100 IU/l w 64% ( $p = 0,015$ ). Wśród zakażonych HIV ochronne miano przeciwciał uzyskało 70% kobiet i 58,8% mężczyzn, a anty-HBs powyżej 100 IU/l 50% kobiet i 44% mężczyzn. Analiza statystyczna efektywności szczepień w grupach wiekowych poniżej 30 lat, od 30 do 40 lat i powyżej 40 lat nie wykazała znamienych różnic pomiędzy tymi grupami, jednakże zarówno w grupie kontrolnej, jak i wśród zakażonych HIV, najniższą odpowiedź immunologiczną obserwowano u osób powyżej 40 roku życia. Wśród zakażonych HIV ochronne miano przeciwciał osiągnęło tylko 44,2% chorych w wieku powyżej 40 lat, natomiast wśród osób zdrowych 78,6%. U badanych chorych z HIV skuteczność szczepienia była niezależna od występowania zakażenia HCV.

Po kolejnych dawkach dodatkowych szczepionki u chorych objętych badaniem, którzy nie uzyskali ochronnego miana przeciwciał po standardowym szczepieniu, liczba osób uodpornionych, w tym także z mianem anty-HBs powyżej 100 IU/l wzrastała. Po pierwszej dawce dodatkowej odsetek osób z anty-HBs powyżej 10 IU/l wyniósł 79,7%, po drugiej 87,1%, po trzeciej 90,7%. Miano anty-HBs powyżej 100 IU/l uzyskało odpowiednio 57,4%, 66,7% i 79,6% chorych. Tak więc, po zwiększeniu liczby dawek szczepionki z trzech do sześciu, otrzymano wyniki takie, jak w populacji wolnej od zakażenia HIV.

W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono niekorzystnego wpływu szczepienia przeciw wzv typu B na przebieg zakażenia HIV, w prezentowanej pracy również tego nie odnotowano. W całej populacji szczepionych chorych średnia wartość limfocytów CD4, CD8, stosunku CD4/CD8 oraz wirerii HIV nie zmieniła się w trakcie szczepienia.

W podsumowaniu uważam, że:

- skuteczność standardowego szczepienia przeciw wzv typu B u chorych zakażonych wirusem HIV jest mniejsza niż w populacji ludzi zdrowych,
- zwiększenie liczby dawek szczepionki do sześciu poprawia efektywność immunizacji do poziomu obserwowanego w populacji wolnej od zakażenia.
- zaawansowanie zakażenia HIV istotnie wpływa na skuteczność szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, natomiast takie czynniki jak: wiek i płeć

chorych oraz dodatkowe zakażenie HCV nie mają wpływu na odpowiedź poszczepienną.

-szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B nie wykazuje niekorzystnego wpływu na przebieg zakażenia HIV.

## **8. Streszczenie w języku angielskim**

“Efficacy of vaccination against viral hepatitis B in HIV infected persons”

Viral hepatitis B in Poland, especially among persons co-infected with HIV virus, pose a significant epidemiological problem. The result of the conducted investigations indicate that efficacy of vaccination against HBV among HIV infected persons is lower in comparison with healthy individuals and is estimated to be 24 to 56%.

The aim of the study was assessment of the efficacy of the standard vaccination against HBV among HIV infected patients and vaccination with additional doses in patients who did not develop the protective level of antibody after the initial vaccination. Analysis of the influence on the vaccination such factors like: stage of HIV infection, antiretroviral therapy, age and patient's sex and co-infection with HCV has been done. The impact of the vaccination on the course of HIV has been assessed.

54 HIV infected adults, patients of Outpatient Clinic of Acquired Immunodeficiency Syndrome of the Department of the University Hospital in Cracow were analysed. The investigated group consisted of 20 women (37%) and 34 men (63%) aged 20 to 66 years (mean 35 years). 32 patients (59,6%), 22 men and 10 women, were treated with antiretroviral drugs. The stage of HIV infection was assessed on the basis of data from medical records (lowest CD4 cells count, highest viral load), and the degree of immunodeficiency at the time of introduction of vaccination (CD4 cells count, viral load). Vaccination efficacy was compared with control group, which consists of 56 healthy volunteers, 31 women (55,4%), and 25 men (44,6%) aged 20 to 58 (mean 34,5 years). In both investigated groups HBV infection was excluded on the basis of serologic tests.

All patients were vaccinated against hepatitis B with HBvaxPro vaccine produced by Merck Sharp & Dhome, with dose registered for adults: 10 µg of HBs antigen per dose. Vaccine was given intramuscular at deltoid muscle, according the schedule 0 – 1 - 6 months. In HIV infected individuals who did not develop protective level of antibodies anti-HBs (> 10 IU/l), additional doses at one month interval, no more than three, were given.

In HIV infected patients the course of the disease during immunization were analysed: CD4 and CD8 cell count were done one month after each vaccine dose and HIV-RNA level was checked one month after the third vaccine dose.

Assessment of vaccination efficacy were done with reference to minimal protective level of anti-HBs ( $>10$  IU/l) and completely protective ( $> 100$  IU/l). Protective level of anti-HBs antibodies after the primary vaccination course was found in 92,9% persons of control group and only in 63% of HIV infected individuals. Anti-HBs above 100 IU/l was twice more common in control group (80,4%) than in HIV infected (46,3%) and differences were statistically significant ( $p < 0,001$ ). Only 14,3% of patients with CD4 cell count below 200 cells/ $\mu$ l developed protective level of anti-HBs, none of them had anti-HBs above 100 IU/l, whereas patients with higher CD4 cells count responded better for vaccination ( $p = 0,015$ ). Among patients with CD4 cell count above 200 cells/ $\mu$ l but lower than 500 cells/ $\mu$ l 75,7% had protective antibody level, and 54,1% had level above 100 IU/l and 50% of patients with CD4 cell count above 500 cells/ $\mu$ l had protective level of anti-HBs, and all of them had anti-HBs above 100 IU/l.

There was no correlation between vaccination efficacy and CD4/CD8 ratio, and viral load, but protective level of anti-HBs was a little bit more common among persons with viral load lower than 10 000 copies/ml (64,6%) in comparison with group of patients with higher viral load (50%).

Protective antibody level after the primary vaccination course had 69,8% of patients without AIDS defining conditions, while only 36,4% patients with such illnesses in the previous history. High anti-HBs level ( $>100$  IU/l) achieved subsequently 53,5% and 18,2% of patients. The CD4 cells count and viral load in the past (CD4min, HIV-RNAmax) did not have impact on the vaccination efficacy, but the worst response was observed in patients with CD4min lower than 200 cells/ $\mu$ l and HIV-RNAmax higher than 50 000 copies/ml.

In the presented study in the control group significantly better immunological response was detected among women then in men, however in investigated group the differences were not statistically significant, although women achieved imperceptibility higher levels of anti-HBs. Protective anti-HBs level had all vaccinated women from control group (100%) and 93,5% had level higher than 100 IU/l, whereas 84% men had anti-HBs above 10 IU/l and 64% higher than 100 IU/l ( $p = 0,015$ ). In HIV infected patients protective antibody level were detected among 70% women and 58,8% men, and anti-HBs higher than 100 IU/l in 50% women and 44% men.

Statistical analysis of vaccination efficacy in selected age groups: younger than 30 years, 30 to 40 years old and older than 40 years did not reveal significant

differences, however in both group worst immunological response was observed in people older than 40 years. Among HIV infected in this aged group protective antibodies level had 44,2% patients, whereas in healthy individuals in 78,6%.

In HIV infected vaccination efficacy did not correlate with the presence of HCV virus infection.

After additional vaccine doses among investigated patients, who did not respond for the primary vaccination course, number of immunized person, also with anti-HBs level above 100 IU/l had been increasing. After the first additional vaccine dose percentage of person with anti-HBs above 10 U/l was 79,7%, after the second 87,1% and 90,7% after the third dose. Anti-HBs level above 100 IU/l had subsequently 57,4%, 66,7% and 79,6% patients. It indicate that the extension number of doses to six, allowed to achieve the same vaccination results like in non HIV infected people.

In conducted investigations there was no correlation between vaccination and deterioration of HIV infection; also in presented analysis such correlation was not observed. In investigated group changes in median CD4, CD8 cells count, CD4/CD8 ratio and viral load were not observed.

In conclusions, according my opinion:

- efficacy of standard vaccination against HBV among HIV infected patients is lower than in healthy individuals
- extension of vaccine doses to six allow to improve immunization efficacy to the level observed in non HIV infected population
- stage of HIV infection has significant impact on efficacy of vaccination against HBV, whereas such factors as patients age, sex and HCV co-infection don't have impact on immunological response for vaccine
- there is no correlation between vaccination against HBV and deterioration of HIV infection.

## **9. Piśmiennictwo**

1. Abdelhamed A.M., Furman P.A., Isom H.C.: Rebound of HBV replication following withdrawal of antiviral treatment. *Hepatology*, 2001, 34, 318A, 585.
2. Alimonos K., Nafziger A.N., Murray J. et al.: Prediction of response to hepatitis B vaccine in health care workers: Whose titers of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a three-dose series, and what are the implications in terms of cost-effectiveness? *Clin. Inf. Dis.*, 1998, 26, 3, 566-571.
3. Alper C.A., Kruskall M.S., Marcus-Bagley D. et al.: Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 708-711.
4. Amendola A., Boschini A., Colzani D.: Influenza vaccination of HIV-1-positive and HIV-1-negative former intravenous drug users. *J. Med. Virol.*, 2001, 65, 4, 644-648.
5. Ascherio A., Zhang S.M., Hernan M.A. et al.: Hepatitis B vaccination and risk of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 327-332.
6. Bartlett J.G., Gallant J.E.: *Medical Management of HIV Infection*. John Hopkins University, Baltimore, 2003.
7. Basuni A.A., Butterworth L., Cooksley G. et al.: Prevalence of HBsAg mutants and impact of hepatitis B infant immunization in four Pacific Island countries. *Vaccine*, 2004, 22 (21-22), 2791-2799.
8. Benhamou Y.: Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV-infected patients. *J. Hepatol.*, 2006, 44, 1, 90-94.
9. Berkelhamer S., Borock E., Elsen C. et al.: Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 7, 1090-1094.
10. Bernard N.F., Yannakis Ch.M., Lee J.S. et al: Human immunodeficiency virus (HIV) – specific cytotoxic T lymphocyte activity in HIV-exposed seronegative persons. *J. Infect. Dis.*, 1999, 179, 538-547.
11. Bodsworth N.J., Cooper D.A., Donovan B.: The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J. Infect. Dis.*, 1991, 163, 1138-1140.

12. Bourinbaïar A.S., Abulafia-Lapid R.: Clinical experience with therapeutic AIDS vaccines. *Expert Rev. Vaccines*, 2005, 4, 289-304.
13. Brook G.: Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. *J. Hepat.*, 2006, 44, suppl. 1, 104-107.
14. Calarota S.A., Weiner D.B.: Present status of human HIV vaccine development. *AIDS*, 2003, 17, 73-84.
15. Centers for Disease Control and Prevention; Hepatitis B virus. A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *MMWR*, 1991, 40, No. RR13, 1-25, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
16. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of Vaccines and Immunoglobulins in Persons with Altered Immunocompetence. *MMWR*, 1993, 422, No. RR-04, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
17. Centers for Disease Control and Prevention: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America. *MMWR*, 2004, 53, No. RR-15, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
18. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended Adult Immunization Schedule, The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), USA, 2005, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
19. Centers for Disease Control and Prevention: Immunization of Health-Care Workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), 1997, *MMWR*, 46, RR-18, 1-42, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
20. Center for Disease Control and Prevention: A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2005, 54, RR-16, 1-23, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
21. Chene G., Sterne J.A., May M. et al.: Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet*, 2003, 362, 679-686.



22. Chlabicz S., Łapiński T.W., Grzeszczuk A. et al.: Four-year follow up of hepatitis C patients vaccinated against hepatitis B virus. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11, 12, 1798-1801
23. Chng W.J., Tan G.B., Kuperan P.: Establishment of adult peripheral blood lymphocyte subset reference range for an Asian population by single-platform flow cytometry: influence of age, sex and race and comparison with other published studies. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2004, 11, 1, 168-173.
24. Collier A.C., Corey L., Murphy V.L. et al.: Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann. Intern. Med.*, 1988, 109, 2, 101-105.
25. Collin J.F., Cazals-Hatem D., Lioriot M.A. et al.: Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*, 1999, 29 (4), 1306-1310.
26. Confavreax C., Suissa S., Saddier P. et al.: Vaccination and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 319-326.
27. Da Mota Silveira Sasaki M.G., Sobroza De Mello R., Focaccia Siciliano R. et al.: Response of HIV/AIDS patients to hepatitis B recombinant vaccine. *Braz. J. Infect. Dis.*, 1998, 2, 5, 236-240.
28. De Cock K.M., Adjarlolo G., Ekpini E. et al.: Epidemiology and transmission of HIV-2: why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA*, 1993, 270, 2083-2086.
29. den Brinker M., Wit F.W., Wertheim-van Dillen P.M. et al.: Hepatitis B and C virus coinfection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*, 2000, 14, 18, 2895-2902.
30. Department of Health and Human Services: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. DHHS, 2005, [www.dhhs.state.nh.us](http://www.dhhs.state.nh.us)
31. Devare S.G., Desai Sm., Dawson G.J. et al.: Diagnosis and monitoring of HIV-1 and HIV-2 infection. W: Khan N.C., Melnick J.L.: *Human Immunodeficiency Virus: Innovative Techniques for Isolation and Identification (Monographs in Virology, vol. 18)*. Basel: S. Karger, 1990, 18, 105-121.
32. Durlik M.: Wybrane choroby wątroby o podłożu autoimmunologicznym. W: Nowaczyk M., Górski A.: *Podstawy Immunologii Klinicznej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1998, 67-75.

33. Egger M.: Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002, 360, 119-129.
34. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 2000, 355, 561-565.
35. Fonseca M.O., Pang L.W., de Paula Cavalheiro N. et al.: Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*, 2005, 23, 22, 2902-2908.
36. Gandhi R.T., Wurcel A., Lee H. et al.: Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1–infected individuals. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, 1602-1605.
37. Gandhi R.T., Wurcel A., Lee H. et al.: Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J. Infect. Dis.*, 2005, 191, 9, 1435-1441.
38. Gandhoke I., Gupta S., Lal S. et al.: Immunoresponse to recombinant hepatitis B vaccination in adults. *J. Commun. Dis.*, 2003, 35, 4, 249-255.
39. Ganem D., Schneider R.J.: *Hepadnaviridae: The Viruses and Their Replication*. W: Knipe D.M. et al.: *Fields Virology*, 4<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 2923-2969.
40. Garber D.A., Silvestri G., Feinberg M.B.: Prospects for an AIDS vaccine: three big questions, no easy answers. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, 4, 397-413.
41. Gelato M.C.: Aging and immune function: a possible role of growth hormon. *Horm. Res. (Basel)*, 1996, 45, 1-2, 46-49.
42. Gilson R.J.C.: Interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS*, 1997, 11, 597-606.
43. Girndt M., Kohler H., Schiedhelm-Weick E.: Production of interleukin-6, tumor necrosis factor alfa and interleukin-10 in vitro correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 1995, 47, 559-562.
44. Grzesiowski P., Hryniewicz W.: *Immunologia szczepień ochronnych*. W: Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W.: *Immunologia*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2005.

45. Hadler S.C., Judson F.N., O'Malley P.M. et al: Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.*, 1991, 163, 454-459.
46. Hall A.J.: Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? *Brit. Med. J.*, 1993, 307, 176-179.
47. Halota W., Juszczak J.: HIV/AIDS. Podręcznik dla lekarzy i studentów. Wydawnictwo Termedia, Poznań, 2006.
48. He C., Nomura F., Itoga S. et al.: Prevalence of vaccine-induced escape mutants of hepatitis B virus in the adult population in China: a prospective study in 176 restaurant employees. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, 16 (12), 1373-1377.
49. Herrero Martinez E.: Hepatitis B and hepatitis C co-infection in patients with HIV. *Rev. Med. Virol.*, 2001, 11, 4, 253-270.
50. Hilleman M.R., Buynak E.B., Roehm R.R. et al.: Purified and inactivated human hepatitis B vaccine: progress report. *Am. J. Med. Sci.*, 1975, 270, 401-404.
51. Hollinger F.B., Liang T.J.: Hepatitis B virus. W: Knipe D.M. et al: *Fields Virology*, 4<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 2971-3036.
52. Hosmalin A., Samri A., Dumaurier M.J. et al.: HIV-specific effector cytotoxic T lymphocytes and HIV-producing cells colocalize in white pulps and germinal centers from infected patients. *Blood*, 2001, 97 (9), 2695-2701.
53. Hung C.C., Chen M.Y., Hsieh C.F. et al.: Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine*, 2004, 22, 2006-2012.
54. Hyun C.B., Coyle W.J.: Hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus coinfection: an emerging problem? *South Med. J.*, 2004, 97, 4, 401-406.
55. Iwarson S.: New approaches to hepatitis A and B vaccines. *APMIS*, 1995, 103, 321-326.
56. Joint Statement of the American Academy of Pediatrics (AAP) and the United States Public Health Service (USPHS). *Pediatrics*, 1999, 104, 3, 568-569.
57. Juszczak J.: Wirusowe zapalenia wątroby. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1999.

58. Juszczak J.: Zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS). W: Dziubek Z.: Choroby zakaźne i pasożytnicze, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2003.
59. Kalinowska-Nowak A., Bociąga-Jasik M., Garlicki A. i in.: Prevalence of hepatotropic viruses HBV and HCV in HIV-infected patients from Southern Poland. *HIV AIDS Rev.*, 2004, 3, 2, 18-21.
60. Kanki P.J., Travers K.U., M'Boup S. et al.: Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet*, 1994, 343, 943-946.
61. Kapoor D., Aggarwal S.R., Singh N.P. et al.: Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients. *J. Viral. Hepat.*, 1999, 6, 405-409.
62. Kassianos G.C.: Immunization. *Childhood and Travel Health*. Blackwell Science, 3<sup>th</sup> ed., 1998.
63. Kengsakul K., Sathirapongsasuti K., Punyagupta S.: Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in case with HIV infection. *J. Med. Assoc. Thai.*, 2002, 85, 1, 131-134.
64. Kessler H.A., Blaauw B., Spear J. et al.: Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. *JAMA*, 1987, 258, 1196-1199.
65. Konopnicki D., Mocroft M., de Wit S. et al.: EuroSIDA Group. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, 19, 593-601.
66. Krugman S., Giles J.P., Hammond J.: Hepatitis virus: effect of heat on infectivity and antigenicity of MS-1 and MS-2 strains. *J. Infect. Dis.*, 1970, 122, 432-436.
67. Kruszewski K.: Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2003 roku. *Przegl. Epidemiol.*, 2005, 59, 297-301.
68. Kuhns M.C.: Viral hepatitis: the discovery, diagnostic tests and new viruses. *Lab. Med.*, 1995, 26, 650-655.
69. Laurence J.C.: Hepatitis A and B immunizations in individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am. J. Med.*, 2005, 118, suppl. 10A, 75-83.
70. Lee S.D., Chan C.Y., Yu M.I. et al.: Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J. Med. Virol.*, 1999, 59, 4, 463-468.

71. Leitner T: Genetic subtypes of HIV-1. W: Myers G., Korber B.T., Foley B.T. et al.: Human Retroviruses and AIDS, Los Alamos National Laboratory, 1996.
72. Lesourd B.: Immune response during disease and recovery in the elderly. *Proc. Nutr. Soc.*, 1999, 58, 85-98.
73. Lima M., De Menezes Succi R.C., Nunes Dos Santos A.M. et al.: Rubella immunization in human immunodeficiency virus type 1 infected children: cause for concern in vaccination strategies. *Pediatr. Infect. Dis.*, 2004, 23, 7, 604-607.
74. Lisziewicz J., Bakare N., Lori F.: Therapeutic vaccination for future management of HIV/AIDS. *Vaccine*, 2003, 21, 620-623.
75. Loc A.S., McMahon B.J.: Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*, 2004, 39, 857-861.
76. Lopez-Palomo C., Martin-Zamorano M., Benitez E. et al.: Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk and impact of the pneumococcal vaccination. *J. Med. Virol.*, 2004, 72, 4, 517-524.
77. Łuczak G.: Szczepienia ochronne u dzieci. *Klin. Ped.*, 1997, 5, 4, 75-84.
78. Magdzik W.: Szczepienia. W: Januszewicz J.: Zarys Kliniki Chorób Zakaźnych. Wydawnictwo Naukowe PZWL, Warszawa, 1994.
79. Magdzik W., Naruszewicz-Lesicka D.: Zakażenia i zarażenia człowieka. Epidemiologia, zapobieganie i zwalczanie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2002.
80. Magdzik W.: Szczepionki i immunoglobuliny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1999.
81. Magdzik W., Zieliński A.: Szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B a domniemany związek z występowaniem stwardnienia rozsianego. *Przegl. Epidemiol.*, 2005, 59, 11-19.
82. Mahoney F.J., Kane M.: Hepatitis B vaccine. W: Plotkin S.A., Orenstein W.A.: Vaccines 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999, 158-182.
83. Mason H.S., Lam D.M., Arntzen C.J.: Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic plants. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1992, 89, 11745-11749.
84. Maupas P., Chiron J.P., Barin F. et al.: Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children. Controlled trial in an endemic area (Senegal). *Lancet*, 1981, 1, 289-294.

85. McAleer W.J., Buynak E.B., Maigetter R.Z. et al.: Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Biotechnology*, 1992, 24, 500-502.
86. McMahon B.J., Bruden D.L., Petersen K.M. et al.: Hepatitis B vaccination strongly protected against infection for at least 15 years in a groups. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 142, 5, 333-341.
87. Menicagli V., Menicagli S., Barbanera M.: The immunogenicity of the hepatitis B vaccine in drug addicts with human immunodeficiency virus infection. *Recenti Prog. Med.*, 1991, 82, 2, 69-71.
88. Milne A., Brawner T.A., Dumbill C. et al.: Comparison of the immunogenicity of reduced doses of two recombinant DNA hepatitis B vaccines in New Zealand children. *J. Med. Virol*, 1989, 27, 264-267.
89. Ministerstwo Zdrowia: Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie zasad przeprowadzania szczepień ochronnych przeciw chorobom zakaźnym w 2005 roku. *Dz. Urz. MZ.*, 05.03.11.
90. Napolitano L.A., Grant R.M., Deeks S.G. et al.: Increased production of IL-7 accompanies HIV-1-mediated T-cell depletion: implications for T-cell homeostasis. *Nat. Med.*, 2001, 7, 73-79.
91. Napolitano L.A., Lo J.C., Gotway M.B. et al.: Increased thymic mass and circulating naive CD4 T cell in HIV-1-infected adults treated with growth hormone. *AIDS*, 2002, 16, 1103-1111.
92. Nunez M., Soriano V.: Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect. Dis*, 2005, 5, 6, 374-382.
93. Ockenga J., Tillman H.J., Trautwein C. et al.: Hepatitis B and C in HIV-infected patients: prevalence and prognostic value. *J. Hepatol.*, 1997, 27, 18-24.
94. Ołdakowska A., Marczyńska M, Szczepańska-Putz M: Skuteczność szczepienia przeciw odrze u dzieci zakażonych HIV. *Przegl. Epidemiol.*, 2001, 55, 4, 523-527.
95. Ortega V., Lahoz G.: Which are the vaccines that human immunodeficiency virus infected patients must receive? *An. Med. Interna*, 1998, 3, 453-455.
96. Overton E.T., Sungkanuparph S., Powderly W.G. et al.: Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 41, 7, 1045-1048.
97. Pantaleo G., Graziosi C., Fauci A.: The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328 (5), 327-335.

98. Państwowy Zakład Higieny: Meldunek 12/B/5 o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach. Warszawa, 2005.
99. Perillo R.P., Regenstein F.G., Roodman S.T.: Chronic hepatitis B in asymptomatic homosexual men with antibody to the human immunodeficiency virus. *Ann. Intern. Med.*, 1986, 105, 382-383.
100. Perillo R., Nair S.: Hepatitis B. W: Boyer T.D., Wright T.L., Manns M.P.: *Zakim & Boyer's Hepatology*, Elsevier, 5<sup>th</sup> ed., 2006, 635-664.
101. Perillo R., Nair S.: Hepatitis B and D. W: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J.: *Gastrointestinal and Liver Disease*, Elsevier, 8<sup>th</sup> ed., 2006, 1647-1680.
102. Phair J.P.: Human immunodeficiency virus antigenemia. *JAMA*, 1987, 258, 1218.
103. Plymale D.R., Ng Tang D.S., Comardelle A.M. et al.: Both necrosis and apoptosis contribute to HIV-1-induced killing of CD4 cells. *AIDS*, 1999, 13, 1827-1839.
104. Pol S., Legendre C., Mattlinger B. et al.: Genetic basis of nonresponse to hepatitis B vaccine in hemodialized patients. *J. Hepatol.*, 1990, 11, 385-389.
105. Pryjma J.: Immunologiczne podstawy szczepień. *Mikrobiologia Medycyna*, 2002, 3, 32, 3-11.
106. Puoti M., Airoidi M., Bruno R., Zanini B. et al.: Hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev.*, 2002, 4 (1), 27-35.
107. Rey D., Krantz V., Partisani M. et al.: Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*, 2000, 18, 13, 1161-1165.
108. Reyes-Sandoval A., Ertl H.C.: DNA vaccines. *Curr. Mol. Med.*, 2001, 1, 217-243.
109. Robertson D.L., Anderson J.P., Bradac J.A. et al.: HIV-1 nomenclature proposal: a reference guide to HIV-1 classification. W: Kuiken C.L., Foley B., Hahn B. et al.: *Human Retroviruses and AIDS*, 1999, Los Alamos National Laboratory, 1999.
110. Robinson W.S.: Hepatitis B virus and hepatitis D virus. W: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. eds: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6<sup>th</sup> ed., New York, Churchill Livingstone, 2005, 1406-1439.
111. Rockstroh J.K.: Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J. Hepatol.*, 2006, 44, 1, 25-27
112. Rodriguez-Barradas M.C., Alexandraki I., Nazir T. et al.: Response of human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral

- therapy to vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37, 3, 438-447.
113. Rosenblatt H.M., Song L.Y., Nachman S.A. et al.: Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids and acellular pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, 116, 3, 698-703.
  114. Sasaki M., Foccacia R., de-Messias R.I.J.: Efficacy of granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) as a vaccine adjuvant for hepatitis B virus in patients with HIV infection. *Vaccine*, 2003, 21, 4545-4549.
  115. Scharschmidt B.F., Held M.J., Hollander H.H. et al.: Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 837-838.
  116. Sette A., Vitiello A., Reheman B. et al.: The relationship between class I binding affinity and immunogenicity of potential cytotoxic T-cell epitopes. *J. Immunol.*, 1994, 153, 5586-5589.
  117. Shire N.J., Sherman K.E.: Management of HIV/HBV-coinfected patients. *Semin. Liver Dis.*, 2005, 25, suppl.1, 48-57.
  118. Simon F., Matheron S., Tomalet C. et al.: Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2. *AIDS*, 1993, 7, 1411-1417.
  119. Skiest D.J., Machala T.: Comparison of the effects of acute influenza infection and influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J. Clin. Virol.*, 2003, 26, 3, 307-315.
  120. Soriano V., Puoti M., Bonacini M. et al.: Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: Recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS*, 2005, 19, 3, 221-240.
  121. Stachowski J., Kramer J., Fust G. et al.: Relationship between the reactivity to hepatitis B vaccination and the frequency of MHC class I, II and III alleles in haemodialysis patients. *Scan. J. Immunol.*, 1995, 42, 60-63.
  122. Stokłosa T.: Wtórne niedobory odporności. W: Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W.: *Immunologia*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2005.
  123. Sulkowski M.S., Thomas D.L., Chaisson R.E., Moore R.D.: Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis B or C virus infection. *JAMA*, 2000, 283 (1), 74-80.



124. Sulkowski M.S., Thomas D.L., Metha S.H. et al.: Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz - containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002, 35, 1, 182-189.
125. Szmunes W., Stevens C.E., Harley E.J. et al.: Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 833-837.
126. Ślusarczyk J.: Kompendium wiedzy o wirusowych zapaleniach wątroby typu A i B oraz ich zapobieganiu. Warszawa, 2001.
127. Tacket C.O., Mason H.S.: A review of oral vaccination with transgenic vegetables. *Micro. Infect.*, 1999, 1, 777-783.
128. Tangsinmankong N., Kamchaisatian W., Day N.K. et al.: Immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in children with human immunodeficiency virus undergoing highly active antiretroviral therapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2004, 92, 5, 558-564.
129. Taylor L.E., Lai A., Schwartzapel B. et al.: Analyzing the efficacy of standard hepatitis A and B vaccination schedules in HIV/HCV co-infected patients. 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 2003.
130. Tedaldi E.M., Baker R.K., Moorman A.C. et al.: Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 38, 1, 1478-1484.
131. Thio C.L., Seaberg E.C., Skolasky R.Jr. et al.: Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 2002, 360, 1921-1926.
132. Thio C.L., Sulkowski S., Thomas D.L.: Treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected persons: thinking outside the black box. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 41, 1035-1040.
133. Torresi J., Earnest-Silveira L., Deliyannis G. et al.: Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology*, 2002, 293 (2), 305-313.
134. U.S. Public Health Service (USPHS) Infectious Diseases Society of America (IDSA): Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, suppl.1, 1230-54.

135. Vaccine Safety Committee, Institute of Medicine: Hepatitis B vaccines. W: Stratton K.R., Johnston R.B.: Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. Washington DC, National Academy Press, 1994, 211-235.
136. Valdez H., Mitsuyasu R., Landay A. et al.: Interleukin-2 increases CD4 lymphocyte numbers but does not enhance response to immunization: results of A5046s. *J. Infect. Dis.*, 2003, 187, 320-325.
137. Varla-Eftherioti M., Papanicolau M., Spyropoulou M. et al.: HLA-associated non-responsiveness to hepatitis B vaccine. *Tiss. Ant.*, 1990, 35, 2, 60-63.
138. Vitiello A., Ischioka G., Grey H.M. et al.: Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection. Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 341-345.
139. Watson B., West D.J. Chilkatowsky A. et al.: Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 2001, 19, 3164-3168.
140. West D.J., Calandra G.B.: Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine*, 1996, 14, 1019-1027.
141. West D.J., Watson B., Lichtman J. et al.: Persistence of immunological memory for 12 years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Ped. Infect. Dis. J.*, 1994, 123, 745-748.
142. Wilson C.M., Ellenberg J.H., Sawyer M.K. et al: Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high-risk HIV uninfected adolescents in the REACH cohort. *Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health. J. Adolesc. Health*, 2001, 29, suppl. 3, 123-129.
143. Wong E.K., Bodsworth N.J., Slade M.A. et al.: Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4 lymphocyte count and vaccination schedule. *Int. J. STD. AIDS*, 1996, 7, 7, 490-494.
144. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals: Hepatitis B immunization. Introducing hepatitis B vaccine into national immunization services. Geneva, 2001, [www.who.int](http://www.who.int)

145. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals: Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Geneva, 2001, [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)
146. World Health Organization, Department of Communicable Diseases Surveillance and Response: Hepatitis B. Geneva, 2002, [www.who.int/ecm](http://www.who.int/ecm)
147. World Health Organization: AIDS epidemic update. WHO, UNAIDS, Geneva, 2004, [www.unaids.org](http://www.unaids.org)
148. Wu H., Kuritzkes D.R., McClernon D.R. et al.: Characterization of viral dynamics in human immunodeficiency type-1 virus infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration and virologic end points. *J. Infect. Dis.*, 1999, 179, 799-807.
149. Yeni P.G., Hammer S.M., Hirsch M.S. et al.: Treatment for adult HIV infection. 2004 Recommendations of the International AIDS Society – USA panel. *JAMA*, 2004, 292, 251-265.
150. Yu A.S., Cheung R.C., Keeffe E.B.: Hepatitis B vaccines. *Clin. Liver Dis.*, 2004, 8, 2, 283-300.
151. Zagożdżon R., Foroniewicz B., Pączek L.: Starzenie się układu odpornościowego. *Przeg. Lek.*, 2003, 60, 3, 156-160.
152. Zanetti A.R., Amendola A., Besana S.: Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine*, 2002, 20, suppl. 5, 29-32.
153. Zanetti A.R., Mariano A., Romano L. et al.: Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*, 2005, 366, 1379-1384.

## **10. Spis rycin**

Ryc. 1.	Liczba osób zakażonych wirusem HIV na świecie według danych z 2004 roku .....	6
Ryc. 2.	Liczba nowych zakażeń HIV rozpoznanych na świecie w ciągu 2004 roku .....	7
Ryc. 3.	Zakażenia HIV, zachorowania na AIDS oraz zgony z powodu AIDS w Polsce w latach 1986-2004 .....	8
Ryc. 4.	Zachowanie się limfocytów CD4+ i CD8+ (CTL) oraz wirerii HIV w przebiegu zakażenia HIV oraz podczas leczenia przeciwwirusowego HAART .....	10
Ryc. 5.	Etapy cyklu życiowego HIV i możliwości ich blokowania .....	14
Ryc. 6.	Rozmieszczenie geograficzne przewlekłego wzw B w 2002 roku .....	17
Ryc. 7.	Liczba badanych chorych z rozpoznaniem zakażeniem HIV w poszczególnych latach .....	32
Ryc. 8.	Miano anty-HBs w surowicy krwi u osób grupy badanej i kontrolnej po kolejnych dawkach szczepionki .....	40
Ryc. 9.	Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u osób grupy badanej i kontrolnej.....	40
Ryc. 10.	Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od płci .....	42
Ryc. 11.	Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki w grupie badanej w zależności od płci .....	42
Ryc. 12.	Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u osób grupy kontrolnej w zależności od płci .....	43
Ryc. 13.	Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u osób grupy kontrolnej w zależności od płci .....	43
Ryc. 14.	Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od wieku .....	45
Ryc. 15.	Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od wieku .....	45
Ryc. 16.	Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u osób grupy kontrolnej w zależności od wieku .....	46

Ryc. 17. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u osób grupy kontrolnej w zależności od wieku .....	46
Ryc. 18. Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki w grupie chorych z infekcją HCV i bez infekcji HCV .....	47
Ryc. 19. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych zakażonych HIV w zależności od występowania infekcji HCV.....	48
Ryc. 20. Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki w grupie chorych zakażonych HIV leczonych i nieleczonych antyretrowirusowo .....	49
Ryc. 21. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki w grupie chorych zakażonych HIV leczonych i nieleczonych antyretrowirusowo .....	50
Ryc. 22. Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od liczby limfocytów CD4 we krwi .....	51
Ryc. 23. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od liczby limfocytów CD4 we krwi .....	52
Ryc. 24. Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od wielkości stosunku liczby limfocytów CD4/CD8 .....	53
Ryc. 25. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od wielkości stosunku liczby limfocytów CD4/CD8 .....	54
Ryc. 26. Miano anty-HBs po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od wielkości wirerii HIV-RNA w surowicy krwi..	55
Ryc. 27. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki w zależności od wielkości wirerii HIV-RNA w surowicy krwi .....	56
Ryc. 28. Miano anty-HBs po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od najniższej liczby limfocytów CD4 we krwi wg danych z historii choroby .....	57

Ryc. 29. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od najniższej liczby limfocytów CD4 we krwi wg danych z historii choroby.....	58
Ryc. 30. Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od maksymalnej wielkości wirerii HIV-RNA wg danych z historii choroby .....	59
Ryc. 31. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki w zależności od maksymalnej wielkości wirerii HIV-RNA wg danych z historii choroby .....	60
Ryc. 32. Miano anty-HBs w surowicy krwi po kolejnych dawkach szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od występowania chorób wskaźnikowych AIDS .....	61
Ryc. 33. Częstość występowania różnego miana anty-HBs (3 zakresy) po trzeciej dawce szczepionki u chorych grupy badanej w zależności od występowania chorób wskaźnikowych AIDS .....	62
Ryc. 34. Częstość występowania miana przeciwciał anty-HBs powyżej 10 IU/l i powyżej 100 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w grupie badanej .....	63
Ryc. 35. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u chorych grupy badanej w zależności od płci .....	64
Ryc. 36. Częstość występowania anty-HBs powyżej 100 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u chorych grupy badanej w zależności od płci .....	64
Ryc. 37. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u chorych grupy badanej w zależności od wieku .....	65
Ryc. 38. Częstość występowania anty-HBs powyżej 100 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych u chorych grupy badanej w zależności od wieku .....	66

Ryc. 39. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od występowania zakażenia HCV .....	67
Ryc. 40. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w grupie leczonej i nieleczonej antyretrowirusowo .....	68
Ryc. 41. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od liczby limfocytów CD4 w krwi .....	69
Ryc. 42. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od wielkości stosunku CD4/CD8 .....	70
Ryc. 43. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od najniższej liczby limfocytów CD4 w krwi wg danych z historii choroby .....	71
Ryc. 44. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od wielkości wirerii HIV-RNA .....	72
Ryc. 45. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od wielkości maksymalnej wirerii HIV wg danych z historii choroby .....	73
Ryc. 46. Częstość występowania anty-HBs powyżej 10 IU/l po szczepieniu podstawowym i kolejnych dawkach dodatkowych w zależności od występowania chorób wskaźnikowych AIDS .....	74
Ryc. 47. Zachowanie się liczby limfocytów CD4 we krwi w kolejnych badaniach u zakażonych HIV .....	75
Ryc. 48. Zachowanie się liczby limfocytów CD4 we krwi w kolejnych badaniach w grupie leczonej antyretrowirusowo .....	76
Ryc. 49. Zachowanie się liczby limfocytów CD4 we krwi w kolejnych badaniach w grupie nieleczonej antyretrowirusowo .....	76
Ryc. 50. Zachowanie się liczby limfocytów CD8 we krwi w kolejnych badaniach u zakażonych HIV .....	77

Ryc. 51. Zachowanie się liczby limfocytów CD8 w krwi w kolejnych badaniach w grupie leczonej antyretrowirusowo .....	78
Ryc. 52. Zachowanie się liczby limfocytów CD8 w krwi w kolejnych badaniach w grupie nieleczonej antyretrowirusowo .....	78
Ryc. 53. Wielkość stosunku CD4/CD8 w kolejnych badaniach u zakażonych HIV .....	79
Ryc. 54. Wielkość stosunku CD4/CD8 w kolejnych badaniach w grupie leczonej antyretrowirusowo .....	80
Ryc. 55. Wielkość stosunku CD4/CD8 w kolejnych badaniach w grupie nieleczonej antyretrowirusowo .....	80
Ryc. 56. Wielkość wirerii HIV-RNA w kolejnych badaniach w grupie nieleczonej antyretrowirusowo .....	81
Ryc. 57. Odsetek chorych z wykrywalną wirerią HIV w kolejnych badaniach w grupie leczonej antyretrowirusowo .....	82
Ryc. 58. Zależność pomiędzy wysokością miana anty-HBs po trzeciej dawce szczepionki a maksymalną wirerią HIV (HIV-RNAm <sub>max</sub> ) wg danych z historii choroby .....	84



## **11. Spis tabel**

Tab. I.	Klasyfikacja zakażenia HIV według CDC (1993 r) .....	12
Tab. II.	Charakterystyka demograficzna badanych grup .....	28
Tab. III.	Charakterystyka grupy badanej .....	34
Tab. IV.	Liczba limfocytów CD4, CD8 i CD3 we krwi chorych grupy badanej przed rozpoczęciem szczepienia .....	35
Tab. V.	Wyniki badań laboratoryjnych w grupie badanej i kontrolnej .....	36
Tab. VI.	Charakterystyka grupy kontrolnej .....	37
Tab. VII.	Liczba limfocytów CD4, CD8 i CD3 w krwi osób z grupy kontrolnej przed rozpoczęciem szczepienia .....	38
Tab. VIII.	Badanie zależności pomiędzy wielkością miana anty-HBs a najniższą liczbą limfocytów CD4 (CD4min), liczbą limfocytów CD4 w dniu rozpoczęcia szczepień, stosunku CD4/CD8, najwyższą wiremią HIV (HIV-RNAmax) .....	83
Tab. IX.	Objawy niepożądane po szczepieniu w grupie badanej (zakażonych HIV) i kontrolnej .....	85