

**UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

**Andrzej Kaczmarek
Centrum Dializ Fresenius Nephrocare
Stacja Dializ Nr 1 w Pleszewie**

**Przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu
wirusa zapalenia wątroby typu B
u chorych hemodializowanych: rozpowszechnienie
i korelacje ze wskaźnikami demograficznymi,
klinicznymi
i laboratoryjnymi**

**Rozprawa doktorska
2010**

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

*Serdeczne podziękowanie dla
Pani prof. dr hab. n. med. Alicji Grzegorzewskiej
za inspirację, cenne uwagi i życzliwość*

SPIS TREŚCI

1. SPIS TRESCI.....	str. 2
2. SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	str. 4
3. WPROWADZENIE.....	str. 6
4. CEL PRACY.....	str. 13
5. MATERIAŁ I METODYKA.....	str. 14
5.1. Charakterystyka ośrodków hemodializ biorących udział w badaniu	str. 14
5.2. Kryteria włączenia chorych do badania.....	str. 16
5.3. Zakres wykonywanych badań laboratoryjnych.....	str. 17
5.4. Wskaźniki demograficzne, kliniczne i laboratoryjne użyte w analizie rozpowszechnienia HBcAb	str. 18
5.5. Metody laboratoryjne	str. 19
5.6. Metody statystyczne.....	str. 20
5.7. Aspekty prawne.....	str. 21
6. WYNIKI.....	str. 22
6.1. Rozpowszechnienie markerów wirusowego zapalenia wątroby typu B i C wśród hemodializowanych chorych	str. 22
6.2. Dane demograficzne, kliniczne i laboratoryjne chorych HBsAg ujemnych.....	str. 24
6.3 Występowanie utajonego zakażenia HBV (utajonego WZW B) u hemodializowanych chorych HBcAb dodatnich	str. 33
7. OMÓWIENIE.....	str. 34
8. WNIOSKI.....	str. 44
9. PIŚMIENNICTWO.....	str. 45

10. STRESZCZENIE.....	str. 55
11. ABSTRACT.....	str. 58
12. SPIS ZAMIESZCZONYCH TABEL I RYCIN.....	str. 61

2. SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ALT	aminotransferaza alaninowa (<i>alanine aminotransferase</i>)
AST	aminotransferaza asparginianowa (<i>aspartate aminotransferase</i>)
DNA	kwasy dezoksyrybonukleinowy (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
GGT	γ -glutamylotranspeptydaza (<i>γ-glutamyl transpeptidase</i>)
HBcAb	przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>antibodies to core antigen of hepatitis B virus</i>)
HBcAg	antygen rdzeniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>core antigen of hepatitis B virus</i>)
HBcAb	przeciwciała przeciw antygenowi kopertowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>antibodies to envelope antigen of hepatitis B virus</i>)
HBcAg	antygen kopertowy wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>envelope antigen of hepatitis B virus</i>)
HBsAb	przeciwciała przeciw antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>hepatitis B surface antibodies</i>)
HBsAg	antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>hepatitis B surface antigen</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (<i>hepatitis B virus</i>)
HBV DNA	kwasy dezoksyrybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>deoxyribonucleic acid of hepatitis B virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (<i>hepatitis C virus</i>)
HCVAb	przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (<i>hepatitis C antibodies</i>)

HCV RNA	kwasy rybonukleinowe wirusa zapalenia wątroby typu C (<i>ribonucleic acid of hepatitis C virus</i>)
HIV1Ab	przeciwciała przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności typ 1 (<i>antibodies to human immunodeficiency virus type 1</i>)
HIV2Ab	przeciwciała przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności typ 2 (<i>antibodies to human immunodeficiency virus type 2</i>)
IgG	immunoglobulina G (<i>immunoglobulin G</i>)
IgM	immunoglobulina M (<i>immunoglobulin M</i>)
IHD	powtarzana hemodializa (<i>intermittent hemodialysis</i>)
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>polymerase chain reaction</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe (<i>ribonucleic acid</i>)
RRT	terapia nerkozastępcza (<i>renal replacement therapy</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B

3. WPROWADZENIE

Liczba osób przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) wynosi na świecie około 350 mln, co stanowi 5% populacji świata [11]. Powikłania przewlekłego, zwłaszcza nie leczonego, wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B) objawiają się w postaci marskości wątroby i pierwotnego raka wątrobowokomórkowego. Z powodu opisanych następstw rocznie umiera na świecie ok. 500 000 osób [11].

W Polsce liczba przypadków ostrego WZW B zmniejszyła się na przestrzeni ostatnich lat z 16 763 w 1985 roku do 1570 w roku 2004 [42]. Spowodowane jest to wprowadzeniem szeroko pojętej profilaktyki. W 1989 roku rozpoczęto program szczepień ochronnych. Początkowo szczepiono noworodki i niemowlęta pochodzące od matek zakażonych HBV. Była to niewielka liczba dzieci i działania te nie przyniosły spodziewanego efektu epidemiologicznego. W 1990 roku objęto cyklem szczepień uczniów szkół medycznych, studentów akademii medycznych i pracowników ochrony zdrowia. W 1993 roku rozszerzono populację szczepionych o osoby z grup wysokiego ryzyka zakażenia, do których zaliczono osoby z bliskiej styczności z zakażonymi HBV, przede wszystkim z nosicielami antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*); rzadziej i okresowo osoby pozostające w styczności z chorymi na WZW B; osoby przewlekle chore (bez sprecyzowania rodzaju choroby, z podaniem w uzasadnieniu, częstego dokonywania zabiegów związanych z naruszeniem ciągłości tkanek dla celów diagnostycznych lub terapeutycznych) oraz osoby przygotowywane do planowego zabiegu operacyjnego. Szczepienia tej ostatniej grupy uzasadniano wysokim odsetkiem chorych na WZW B w Polsce, którzy ulegli zakażeniu w zakładach opieki zdrowotnej w wyniku zabiegów związanych z naruszeniem ciągłości

tkanek dla celów diagnostycznych lub terapeutycznych, szacowane w grupie dorosłych na ok. 60%, a u małych dzieci aż na 80% ogółu zakażonych. Podejście takie stało się przedmiotem krytyki epidemiologów na spotkaniu, zorganizowanym przez Europejskie Biuro Regionalne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w Sjöfok pod Budapesztem w 1996 r. Zarzucano, że szczepienia wykonywane przed planowanym zabiegiem operacyjnym są przedsięwzięciem kosztownym, a w ich wyniku chroni się przed zachorowaniem na WZW B tylko część osób poddawanych zabiegom, nie chroni się na przykład osób operowanych z powodu wypadków, jak również nie chroni się przed zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*). Według opinii ekspertów bardziej efektywna byłaby poprawa sterylizacji sprzętu medycznego [41]. W wyniku dyskusji utrzymano szczepienia grupy pacjentów przed planowanym zabiegiem operacyjnym w Polsce do czasu spadku zapadalności na WZW B poniżej 10,0 zachorowań na 100 000 osób, co uzyskano w 1999 roku (9,1 zachorowań na 100 000 osób). Od 2002 roku zaniechano obowiązkowych szczepień przed planowanymi zabiegami operacyjnymi, zmieniając je na szczepienia zalecane [41].

W 2004 roku program szczepień przeciw HBV objął osoby dializowane i przygotowywane do zabiegów w krążeniu pozaustrojowym. Firmy produkujące szczepionkę zalecały zwiększenie dawki szczepionki dla osób dializowanych z 20 µg na 40 µg i przypominające szczepienia w przypadku obniżania się miana przeciwciał przeciw antygenowi powierzchniowemu HBV (HBsAb, *hepatitis B surface antibodies*) do poziomu zbliżonego do nie chroniącego przed zakażeniem (HBsAb < 10 IU/ml) [41]. Bardzo ważne było wprowadzenie wzmożonej kontroli nad sterylizacją, dezynfekcją sprzętu medycznego, powszechne wprowadzenie sprzętu jednorazowego użytku i zasadnicza zmiana świadomości personelu medycznego.

W 2007 roku w Polsce zgłoszono ogółem 1454 zachorowania na WZW B, co daje zapadalność na poziomie 3,81 zachorowań na 100 000 ludności, w tym 364 zachorowania (0,95 zachorowań na 100 000 ludności) miały ostry charakter. Ogólna zapadalność na WZW B wahała się w różnych województwach: od 1,12 na 100 000 ludności w województwie warmińsko – mazurskim do 7,26 na 100 000 ludności w województwie łódzkim. Zapadalność na ostre WZW B była najniższa w województwie zachodniopomorskim (0,30 na 100 000 ludności), a najwyższa w województwie podlaskim (1,51 na 100 000 ludności). Zachorowania przewlekłe były najczęstsze w grupie wiekowej od 15 do 19 i od 20 do 24 lat (odpowiednio 4,55 i 4,35 na 100 000 ludności), natomiast w zachorowaniach ostrych występowały dwa szczyty: w grupie od 25 do 29 lat (zapadalność 1,46 na 100 000 ludności) oraz wśród osób w wieku 65 lat i powyżej (zapadalność w grupach 65 do 74 i >75 lat wynosiła odpowiednio 1,64 i 1,77 na 100 000 ludności). Zachorowania ostre występowały ponad dwukrotnie częściej wśród mężczyzn niż wśród kobiet (zapadalność odpowiednio 1,30 i 0,63 na 100 000 ludności) i nieco częściej w miastach niż na wsiach (zapadalność odpowiednio 1,01 i 0,87 na 100 000 ludności). Wśród mężczyzn odnotowano dwa szczyty zachorowań: w grupach od 25 do 29 lat i > 75 lat; wśród kobiet zapadalność wzrastała równomiernie wraz z wiekiem [52].

HBV należy do rodziny hepadnawirusów. Jego cząsteczka ma średnicę ok. 42 nm i składa się z białkowego rdzenia zawierającego kolistą, częściowo dwuniciowy kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA, *deoksyribonucleic acid*) oraz zewnętrznej lipoproteinowej otoczki stanowiącej antygen powierzchniowy HBV (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*). W nukleokapsydzie znajdują się: DNA wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV DNA, *deoxyribonucleic acid of hepatitis B virus*), swoista DNA-zależna polimeraza, antygen rdzeniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAg, *core antigen of hepatitis B virus*), antygen kopertowy wirusa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBeAg, *envelope*

antigen of hepatitis B virus) i kinaza białkowa. Wyodrębniono 8 wariantów genotypowych HBV i oznaczono je od A do H. Genotypy A i D dominują w krajach europejskich. W Polsce przeważa genotyp A (80% przypadków) [11].

Markery zakażenia HBV mają istotne znaczenie dla oceny występowania zakażenia i jego przebiegu. HBsAg jest pierwszym znanym markerem zakażenia HBV, jest wykładnikiem zakażenia, ale nie informuje o stopniu zakaźności, replikacji HBV i objawach choroby. Jeśli HBsAg utrzymuje się > 12 tygodni po ostrym WZW B, sugeruje to przewlekłe zapalenie wątroby. W utajonych postaciach zakażenia HBV HBsAg może być niewykrywalny w surowicy. HBsAb są markerem pojawiającym się po 1 - 4 miesiącach od zaniku HBsAg. W ok. 10% przypadków HBsAb nie są wykrywane. HBsAb znikają najczęściej po kilkunastu latach od przebycia WZW B. HBcAg nie występuje w stanie wolnym w surowicy, jedynie w kompleksach immunologicznych. Przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu HBV (HBcAb, *antibodies to core antigen of hepatitis B virus*) w okresie ostrego WZW B pojawiają się w klasie immunoglobulin M (IgM, *immunoglobulin M*) jeszcze przed wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*). U większości osób po przebytym ostrym WZW B utrzymują się HBcAb w klasie immunoglobulin G (IgG, *immunoglobulin G*) przez całe życie jako najpewniejszy wykładnik przebytego WZW B, ale ich obecność sugeruje także utajone zakażenie HBV. HBeAg pojawia się w okresie nasilonej replikacji HBV, a jego utrzymywanie się > 10 tygodni sugeruje rozwój przewlekłego zapalenia. Przeciwciała przeciw antygenowi kopertowemu HBV (HBeAb, *antibodies to envelope antigen of hepatitis B virus*) pojawiają się po zaniku HBeAg. W okresie ostrego WZW B są wykładnikiem eliminacji HBV, w przewlekłym zapaleniu wątroby wskazują na przejście do kolejnego etapu zakażenia, często z mutacją e - minus. HBV DNA jest najważniejszym markerem HBV. Jego miano informuje o aktywności replikacji, celowości terapii,

skuteczności leczenia, oporności na leki i stopniu zakaźności. W zakażeniu utajonym HBV DNA jest wykrywany okresowo w niskim mianie w surowicy lub jedynie w hepatocytach [11].

Osoby z dodatnim HBsAg są uważane za zakaźne, ponieważ ich krew i inne płyny ustrojowe zazwyczaj zawierają HBV DNA, który może być przeniesiony na innych ludzi [35]. Takie przenoszenie jest szczególnie możliwe podczas powtarzających się inwazyjnych procedur medycznych, do których należą sesje powtarzanej hemodializy (IHD, *intermittent hemodialysis*) [10]. Po wprowadzeniu szeroko pojętej profilaktyki, a przede wszystkim szczepień przeciwko HBV, przekrojowe badania epidemiologiczne wykazują spadek liczby pacjentów leczonych IHD, wykazujących dodatni HBsAg. Oszacowano, że ryzyko infekcji HBV jest około 70% niższe u dializowanych pacjentów, którzy zostali poddani szczepieniu [44]. W Polsce odsetek pacjentów leczonych IHD, wykazujących dodatni HBsAg, również ulega spadkowi: z 17,6% w 1995 roku do 4,2% w 2007 roku [53]. W 2007 roku rozpowszechnienie dodatniego HBsAg wśród pacjentów leczonych IHD w Wielkopolsce wynosiło 3,4%, w tym 82,1% stanowili HBsAg dodatni mężczyźni [27]. Odsetek pacjentów z dodatnimi przeciwciałami przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCVAb, *hepatitis C antibodies*) również zmniejsza się: z 36% w 1997 roku do 10,3% w 2007 roku [53]. Spadek liczby zakażeń wywołanych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) spowodowany jest jedynie postępowaniem w metodzie dializowania i bardziej rygorystycznym wprowadzaniem w życie powszechnych środków zapobiegawczych. Spadek odsetka pacjentów HBsAg dodatnich, występujący w takim samym okresie co obniżenie liczby zakażeń HCV, jest więc związany zarówno ze szczepieniami przeciw HBV, jak i wyższymi standardami w samej procedurze prowadzenia dializy.

HBsAg jest zwykle eliminowany z ustroju w okresie zdrowienia po zakażeniu HBV, co ma miejsce szczególnie wtedy, gdy ustępowaniu zakażenia towarzyszą pozytywne wyniki testowania na obecność HBeAg [65]. Jak już wspomniałem, HBcAb są markerem przebytego (klasa IgG) lub obecnego (klasa IgM) zakażenia HBV. Całkowite HBcAb, obejmujące klasę IgG i IgM, świadczą o przebytej lub istniejącej infekcji HBV. Z przekrojowego badania Vladutiu i wsp. [62] wynika, że im dłuższe jest leczenie IHD, tym większe rozpowszechnienie HBcAb. Przemawia to za tym, że transmisja HBV, prowadząca do seropozytywności w zakresie HBcAb, jest częstsza niż wskazywałoby na to rozpowszechnienie HBsAg, użytego jako jedyny marker zakażenia HBV. Rozpowszechnienie HBcAb, podobnie jak częstość występowania dodatniego HBsAg, może odzwierciedlać stan epidemiologiczny, jeżeli chodzi o zakażenie HBV, np. w ośrodkach leczenia IHD. Zakłada się, że pacjenci HBcAb dodatni, ale HBsAg ujemni, przebyli zakażenie HBV, ale zazwyczaj nie replikują HBV. Uważa się też, że nie istnieje u nich ryzyko reaktywacji albo jest ono minimalne [11].

Utajona infekcja HBV jest zdefiniowana jako nieprzemijające pozostawanie genomów HBV w tkance wątroby i czasami również w surowicy przy niskich poziomach wirerii (zwykle poniżej 1000 kopii/ml) i niewykrywalnym HBsAg. Istnieje kilka hipotetycznych mechanizmów utajonej infekcji HBV [32]. Obejmują one:

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

Podłoże molekularne utajonego zakażenia związane jest ze swoistym cyklem życiowym HBV i z konwersją uwolnionych kolistych genomów do kowalentnie domkniętego kolistego DNA (cccDNA, *covalently closed circular DNA*), długowiecznej replikującej pośredniej formy HBV, która pozostaje w jądrach komórek w formie episomalnej (minichromosom) prawdopodobnie przez całe życie, służąc jako matryca do transkrypcji genomów [5, 6, 8, 9, 32, 49]. Białko rdzeniowe HBV jest składnikiem minichromosomu HBV, wiąże przede wszystkim dwuniciowe HBV DNA, a wiązanie to powoduje zmniejszenie powierzchni nukleosomów w kompleksach nukleoproteinowych HBV o 10% [6].

4. CEL PRACY

Celem pracy było:

1. Zbadanie rozpowszechnienia HBcAb wśród pacjentów HBsAg – ujemnych leczonych powtarzaną hemodializą.
2. Określenie demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych wyznaczników rozpowszechnienia HBcAb.
3. Ocena częstości występowania utajonego zakażenia HBV (utajonego WZW B) u hemodializowanych chorych HBcAb dodatnich poprzez oznaczenie HBV DNA w surowicy.

5. MATERIAŁ I METODYKA

5.1. Charakterystyka ośrodków hemodializ biorących udział w badaniu

W badaniu uczestniczyło 20 ośrodków hemodializ zlokalizowanych w województwie wielkopolskim:

1. Pracownia Hemodializ Katedry i Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
2. Pracownia Dializ Kliniki Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
3. Oddział Nefrologiczny ze Stacją Dializ Szpitala Zespołonego im. Ludwika Perzyny w Kaliszu,
4. Oddział Nefrologiczny i Stacją Dializ Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Kępnie,
5. Oddział Chorób Nerek i Dializoterapii Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Koninie,
6. Stacja Dializ Szpitala Specjalistycznego im. Stanisława Staszica w Pile,
7. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań,
8. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań 2,
9. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań Oddział w Gnieźnie,
10. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań Oddział w Kościanie,
11. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań Oddział w Lesznie,

12. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań
Oddział w Ostrowie Wielkopolskim,
13. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań
Oddział w Pile,
14. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Międzynarodowe Centrum Dializ Poznań
Oddział w Rawiczu,
15. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Dializ Fresenius Nephrocare, Stacja
Dializ Nr 1 w Pleszewie,
16. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Dializ Fresenius Nephrocare, Stacja
Dializ nr 11 w Kole,
17. B.Braun Avitum Poland, Stacja Dializ w Nowym Tomyślu,
18. B.Braun Avitum Poland, Stacja Dializ w Poznaniu,
19. B.Braun Avitum Poland, Stacja Dializ w Śremie.
20. Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Dializa Oddział w Turku

Mediana liczby pacjentów w poszczególnych ośrodkach wynosiła 59, w przedziale od 4 do 145 osób. W 19 ośrodkach dla dorosłych dializowano 1131; w ośrodku pediatrycznym leczono IHD czworo dzieci.

Zgodnie z europejskimi rekomendacjami [15], w ośrodkach biorących udział w badaniu pacjenci HBsAg dodatni i/lub HCVAb dodatni byli dializowani w osobnych salach albo w wydzielonych obszarach z dedykowanymi aparatami do zabiegów hemodializy. W jednym ośrodku reutilizowano do 4 razy dializatory od pacjentów jednocześnie HBsAg ujemnych, HCVAb ujemnych i z ujemnym wynikiem testu na obecność kwasu rybonukleinowego HCV (HCV RNA, *ribonucleic acid*), ale także reutilizowano dializatory od chorych HBcAb dodatnich z ujemnym HBV DNA we krwi.

Pacjentów szczepiono przeciw HBV zgodnie z zalecanym standardem [10]. W skrócie, wszyscy pacjenci HBsAg ujemni z HBsAb poniżej 10 IU/l, bez cech ostrego zapalenia wątroby, byli szczepieni albo ponownie szczepieni, zazwyczaj niezależnie od wyniku testu na obecność HBcAb. Gdy pacjenci przeszli szczepienie przed rozpoczęciem leczenia IHD, test na obecność HBcAb zazwyczaj nie był wykonany przed szczepieniem. Po ukończeniu podstawowej serii szczepień, ich skuteczność nie została sprawdzona u większości pacjentów szczepionych w okresie przed dializacyjnym. Wykonano to dopiero na początku okresu dializowania.

Wszyscy pacjenci mieli rutynowo określone HBsAg i HCVAb na początku leczenia IHD i powtarzane badania co 3 miesiące. HBsAb badano na początku leczenia IHD, następnie 1 – 2 miesiące po ostatniej dawce szczepionki przeciwko HBV i powtarzano badanie co 6 – 12 miesięcy.

Aktywność ALT i AST badano rutynowo co 3 miesiące.

5.2. Kryteria włączenia chorych do badania

Hemodializowanych pacjentów włączono do badania, gdy spełniali następujące kryteria:

1. leczenie IHD z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
2. ujemny HBsAg,
3. niewystępowanie cech ostrego zapalenia wątroby, niezależnie od etiologii,
4. wyrażenie zgody na badanie (wykonanie nie rutynowych oznaczeń wirusologicznych i badań laboratoryjnych, udostępnienie danych demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych).

Spośród 1135 hemodializowanych pacjentów kryteria włączenia spełniało 1105 chorych. Wszyscy wyrazili zgodę na udział w badaniu. W badaniu uczestniczyli chorzy hemodializowani w okresie od 2007 do 2009 roku.

5.3. Zakres badań laboratoryjnych

Założono wykonanie oznaczenia:

1. HBcAb u wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania,
2. HBV DNA u wszystkich chorych HBcAb dodatnich,
3. HCVAb u wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania,
4. HCV RNA u wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania niezależnie od wyniku HCVAb,
5. aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*), aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*), γ -glutamylotranspeptydazy (GGT, *γ -glutamyl transpeptidase*) u wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania.

Badanie HBcAb przeprowadzono zazwyczaj 2 razy u każdego pacjenta (w odstępie nie krótszym niż 6 miesięcy). W przypadku rozbieżności wyników kolejnych oznaczeń HBcAb, badania powtarzano, aby uzyskać prawdziwy wynik. U wszystkich pacjentów z izolowanymi dodatnimi HBcAb (ujemny HBsAg, dodatnie HBcAb, ujemne HBsAb) wykonano 2 – 3 badania wszystkich trzech markerów HBV (niektórych oznaczeń dokonano w różnych laboratoriach) w odstępach co najmniej 1 – tygodniowych, aby uzyskać wiarygodne rozpoznanie statusu HBV.

Liczba pacjentów HBcAb dodatnich, HBsAg ujemnych, u których oznaczono HBV DNA, wynosiła 167 z 215 osób. Badania HBV DNA zależały od zgody pacjenta na wykonanie oznaczenia HBV DNA, finansowych możliwości i logistycznych umiejętności ośrodków dializ.

Wszyscy pacjenci HCVA b dodatni (n = 127) mieli wykonane badania na obecność HCV RNA. Spośród pacjentów HCVA b ujemnych (n = 978) badanie na obecność HCV RNA wykonano u 853 osób.

Aktywność ALT, AST i GGT w surowicy oznaczono u wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania.

5.4. Wskaźniki demograficzne, kliniczne i laboratoryjne użyte w analizie rozpowszechnienia HBcAb

Rozpowszechnienie HBcAb wśród pacjentów leczonych IHD analizowano względem następujących wskaźników demograficznych:

1. rasa,
2. płeć,
3. wiek metrykalny,
4. wiek > 30 lat w odniesieniu do wieku \leq 30 lat.

Z parametrów klinicznych do oceny rozpowszechnienia HBcAb posłużyły:

1. przyczyny schyłkowej niewydolności nerek,
2. całkowity czas trwania RRT,
3. występowanie ostrego zapalenia wątroby w przeszłości,
4. przejście pełnej serii szczepień przeciwko HBV,

5. skuteczność szczepienia przeciwko HBV, ocenioną wytworzeniem HBsAb w mianie > 10 IU/l.

Wskaźnikami laboratoryjnymi, użytymi w analizie rozpowszechnienia HBcAb, były:

1. miano HBsAb > 10 IU/l i ≤ 10 IU/l,
2. obecność HCVA b/HCV RNA w surowicy,
3. wyniki HIV1Ab/HIV2Ab,
4. aktywność enzymów wątrobowych w surowicy (ALT, AST, GGT).

5.5. Metody laboratoryjne

Obecność HBsAg i HBcAb badano za pomocą technologii MEIA (Microparticle Enzym Immunoassay; AxSYM; Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., USA). Dla wykrycia HBsAb i HCVA b używano również techniki MEIA (ABBOTT, Wiesbaden, Niemcy). Badanie HCVA b zostało przeprowadzone za pomocą AxSYM HCV VERSION 3.0, bazując na rekombinacji czterech białek HCV: HCr43, c200, c100-3 i NS5.

Badania jakościowe HCV RNA wykonano metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) przy użyciu zestawu HUMAN HEPATITIS C VIRUS (HCV) z dolną granicą czułości według producenta 250 kopii/ml (Genekam Biotechnology AG, Duisburg, Niemcy).

Badania jakościowe HBV DNA wykonano metodą PCR przy użyciu testu HUMAN HEPATITIS B VIRUS (HBV) z dolną granicą czułości według producenta 250 kopii/ml (Genekam Biotechnology AG, Duisburg, Niemcy).

Ilościowe badania HBV DNA były wykonane przy pomocy PCR czasu rzeczywistego z dolną granicą czułości 200 IU/ml, czyli 1000 kopii/ml (RoboGene

Quantification of HBV Genomes, AJ Roboscreen GmbH, Leipzig, Niemcy).

Aktywność ALT, AST i GGT w surowicy określano rutynowymi metodami laboratoryjnymi przy zastosowaniu testów: Alanine aminotransferase, ALT/GPT dla ALT; Aspartate aminotransferase, AST/GOT dla AST; Gamma – glutamyltransferase, GGT/ γ – GT dla GGT. Wszystkie testy były firmy BioSystems S.A. (Barcelona, Hiszpania). Badania ALT, AST i GGT wykonywano w temp. 37°C. Norma dla ALT w badaniu bez fosforanu pirydokasalu wynosi < 41 U/l. Norma dla AST w badaniu bez fosforanu pirydokasalu wynosi < 40 U/l. Norma dla GGT wynosi < 55 U/l dla mężczyzn i < 38 U/l dla kobiet.

5.6. Metody statystyczne

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

Porównanie wyników w grupach zostało wykonane przy użyciu testu t – Studenta dla zmiennych niepowiązanych, jeśli rozkład zmiennych był normalny, lub za pomocą testu Mann – Whitney’a dla danych o rozkładzie innym niż normalny. Rozpowszechnienie zmiennych oceniono testem chi – kwadrat lub testem McNemara.

Korelacje pomiędzy wybranymi parametrami oceniono przy pomocy testu Spearmana.

Dla określenia niezależnych zmiennych mogących mieć znaczenie predykcyjne względem rozpowszechnienia HBcAb, wykorzystano metodę regresji krokowej wstecznej.

Ważność każdego modelu regresji sprawdzano badaniem Fishera – Snedocora. Dokładność modelu określono współczynnikiem determinacji R^2 . Znamienność zmiennych zależnych sprawdzono przy użyciu testu t – Studenta.

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

Analizy statystycznej dokonano przy użyciu programu STATISTICA PL 8.0 (StatSoft).

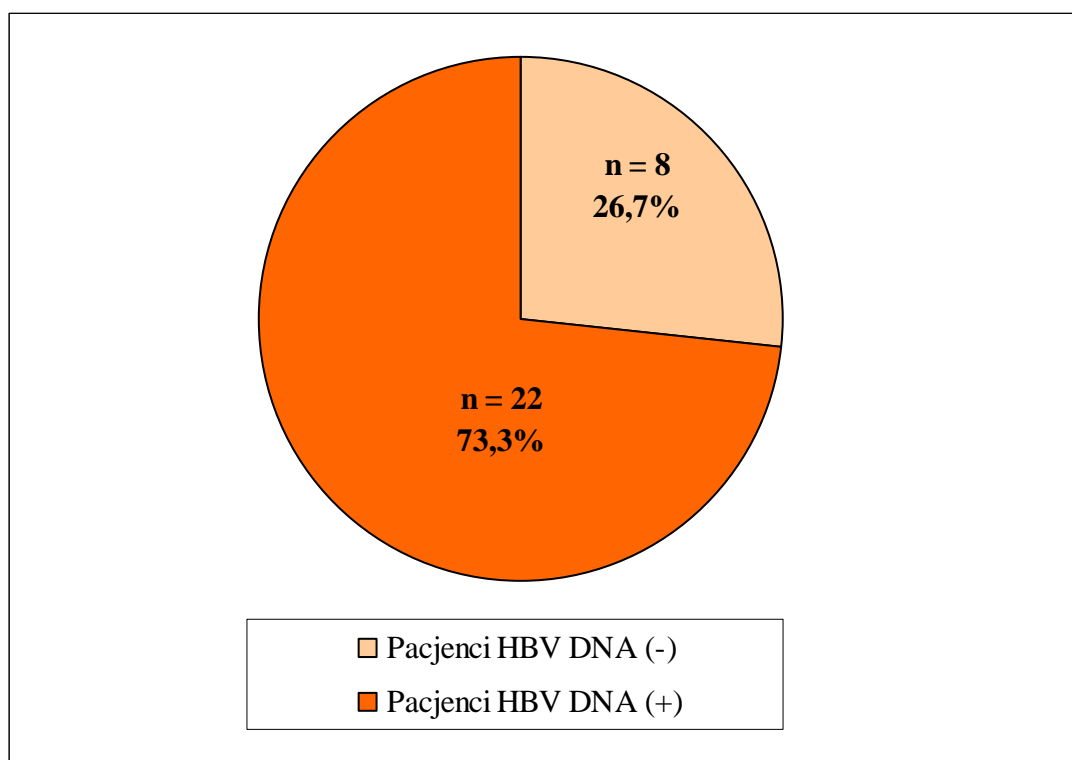
5.7. Aspekty prawne

Badanie zostało przeanalizowane i zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 328/09 z 9.04.2009 i uchwała nr 954/09 z 5.11.2009).

6. WYNIKI

6.1. Rozpowszechnienie markerów wirusowego zapalenia wątroby typu B i C wśród hemodializowanych chorych

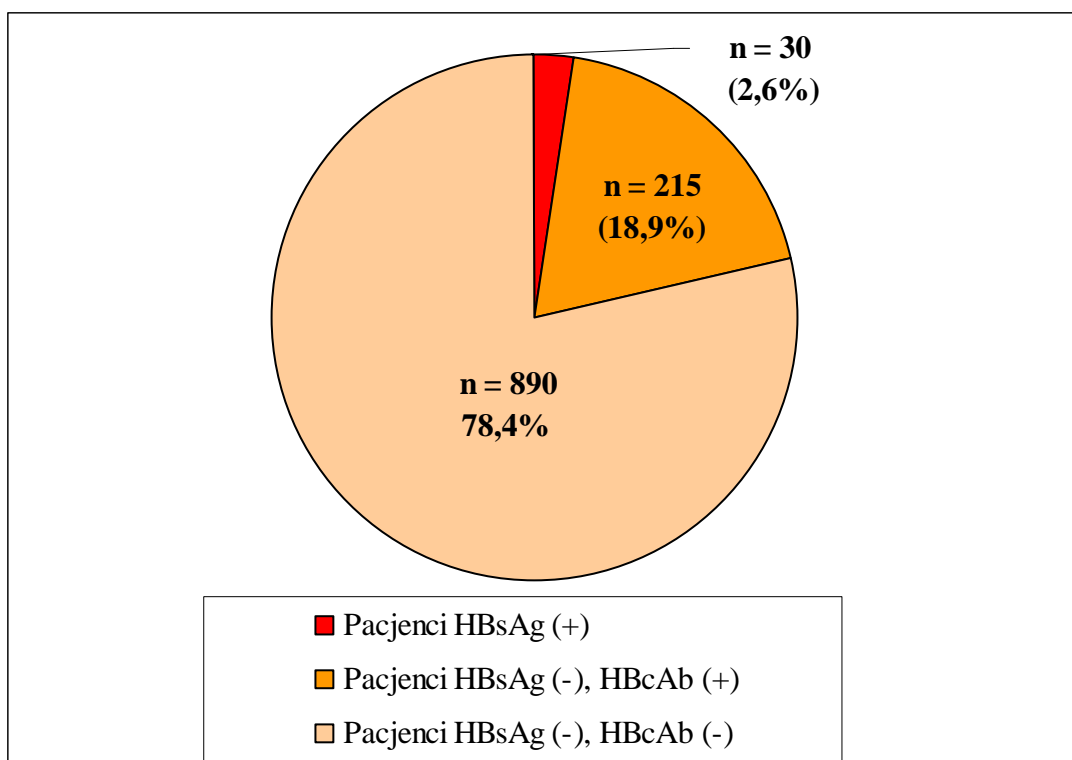
Wśród 1135 pacjentów hemodializowanych w 20 wielkopolskich ośrodkach było 1105 pacjentów HBsAg ujemnych. Trzydziestu pacjentów wykazywało dodatni HBsAg (23 mężczyzn i 7 kobiet). Chorzy HBsAg dodatni stanowili 2,64% ogółu chorych. Rozpowszechnienie dodatniego HBsAg w ośrodkach dializ wynosiło 2,64% (1,90% - 6,15%).



Ryc. 1. Występowanie dodatniego testu na obecność kwasu dezoksyrybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV DNA, *deoxyribonucleic acid of hepatitis B virus*) wśród pacjentów z dodatnim antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B leczonych powtarzaną hemodializą (n = 30)

Większość chorych HBsAg dodatnich (73,3% badanych) wykazywała dodatni wynik testu na obecność HBV DNA (ryc. 1, str. 22). W jednym przypadku HBV DNA nie wykrywano we wszystkich oznaczeniach.

Pacjenci HBsAg ujemni, ale HBcAb dodatni (n = 215) stanowili 18,9% ogółu hemodializowanych pacjentów. Występowanie kombinacji markerów HBV w całej grupie (n = 1135) przedstawia ryc. 2.

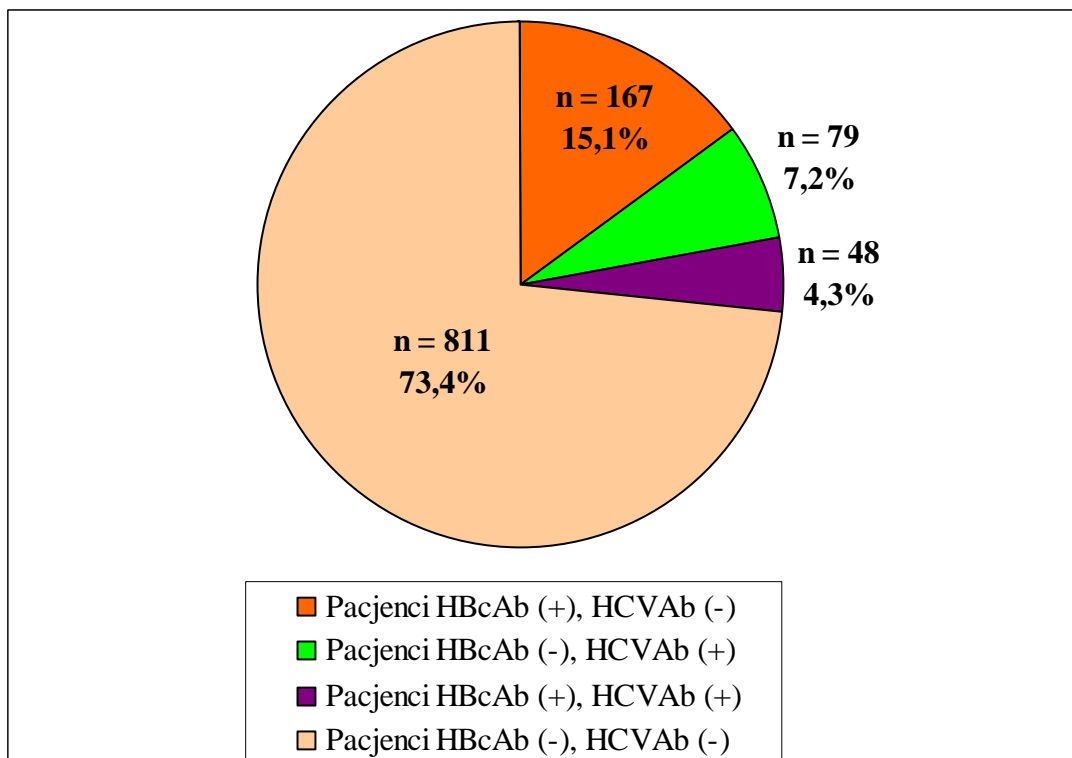


Ryc. 2. Występowanie kombinacji markerów wirusowego zapalenia wątroby typu B wśród pacjentów leczonych powtarzającą hemodializą (n = 1135)

Objaśnienia skrótów: HBsAg - antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; HBcAb – przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B

Rozpowszechnienie pacjentów HBcAb dodatnich (n = 215) wynosiło 19,5%, a HCVA b dodatnich (n = 127) - 11,5% w stosunku do wszystkich pacjentów HBsAg ujemnych (n = 1105). Różnica w rozpowszechnieniu chorych HBcAb dodatnich i HCVA b

dotadnich była znaminna statystycznie ($p = 0,000$). Rozkład pacjentów HBsAg ujemnych względem wyników oznaczeń HBcAb i HCVA b przedstawia ryc. 3.



Ryc. 3. Rozpowszechnienie występowania przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBcAb) i przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCVA b) wśród pacjentów z ujemnym antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B leczonych powtarzającą hemodializą ($n = 1105$)

6.2. Dane demograficzne, kliniczne i laboratoryjne chorych HBsAg ujemnych

Dane demograficzne, kliniczne i laboratoryjne wszystkich pacjentów z ujemnym wynikiem testu na obecność HBsAg przedstawiono w Tabeli I (str. 26 - 27). Wszyscy badani pacjenci poza 10 osobami (8 Romów, 1 Wietnamczyk i 1 Afrykanin) byli rasy

białej. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1:1,25; 96,5% pacjentów było w wieku > 30 lat. Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek w badanej grupie pacjentów obejmowały:

- nefropatię cukrzycową (n = 282, 25,5% całej badanej grupy pacjentów),
- przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (n = 171, 15,5%),
- nefropatię nadciśnieniową (n = 167, 15,1%),
- cewkowo - śródmiąższowe zapalenie nerek (n = 145, 13,1%),
- wielotorbielowate zwyrodnienie nerek (n = 61, 5,5%),
- nefropatię zaporową (n = 48, 4,3%),
- kamicy nerkową (n = 36, 3,3%),
- skrobiawicę (n = 16, 1,5%),
- choroby układowe (n = 16, 1,5%),
- raka nerki (n = 13, 1,2%),
- szpiczaka mnogiego (n = 10, 0,9%),
- choroby na tle naczyniowym (n = 8, 0,7%),
- wady rozwojowe układu moczowego (n = 7, 0,6%),
- dnę moczanową (n = 6, 0,5%),
- inne choroby (n = 47, 4,3%),
- nieznane (n = 72, 6,5%).

Tabela I. Dane demograficzne, kliniczne i laboratoryjne pacjentów leczonych powtarzaną hemodializą wykazujących ujemny wynik testu na obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B

Parametr	Wszyscy pacjenci (n = 1105)	Pacjenci HBcAb dodatni (n = 215)	Pacjenci HBcAb ujemni (n = 890)	Wartość p ^a
Rasa kaukaska / rasa nie kaukaska	1095/10 (99,1/0,90)	211/4 (98,1/1,9)	884/6 (99,3/0,67)	0,0993
Mężczyźni / kobiety	614/491 (55,6/44,4)	98/117 (45,6/54,4)	516/374 (58,0/42/0)	0,0010
Wiek, lata	61,8 ± 15,0	61,2 ± 14,9	61,9 ± 15,0	0,3990
Wiek > 30 / ≤ 30 lat	1066/39 (96,5/3,5)	213/2 (99,1/0,93)	853/37 (95,8/4,2)	0,0214
Nefropatia cukrzycowa, tak / nie	282/823 (25,5/74,5)	54/161 (25,1/74,9)	228/662 (25,6/74,4)	0,8796
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, tak / nie	171/934 (15,5/84,5)	30/185 (13,9/86,1)	141/749 (15,8/84,2)	0,4918
Nefropatia nadciśnieniowa, tak / nie	167/938 (15,1/84,9)	28/187 (13,0/87,0)	139/751 (15,6/84,4)	0,3404
Przewlekłe cewkowo - śródmiąższowe zapalenie nerek, tak / nie	145/960 (13,1/86,9)	31/184 (14,4/85,6)	114/776 (12,8/87,2)	0,5304
Czas trwania RRT, lata	2,22 (0,00 - 28,9)	2,96 (0,03 - 28,9)	2,1 (0,00 - 22,4)	0,0000
Zapalenie wątroby w wywiadzie, tak / nie	49/1056 (4,4/95,6)	27/188 (12,6/87,4)	22/868 (2,5/97,5)	0,0000
HBV DNA, dodatni / ujemny	1/166 (0,60/99,4)	1/166 (0,60/99,4)	Brak danych	-
Pełna seria szczepień przeciw HBV, tak / nie	1028/77 (93,0/7,0)	167/48 (77,7/22,3)	861/29 (96,7/3,3)	0,0000
Szczepienia z HbsAb > 10/≤10 IU/l	645/383 (62,7/37,3)	2 ^b /165 (1,2/98,8)	643/218 (74,7/25,3)	0,0000
Miano HBsAb > 10/≤10 IU/l	829/276 (75,0/25,0)	185/30 (86,0/14,0)	644/246 (72,4/27,6)	0,0001
HCVAb, dodatnie / ujemne	127/978 (11,5/88,5)	48/167 (22,3/77,7)	79/811 (8,9/91,1)	0,0000
HCV RNA, dodatni / ujemny	79/901 (8,1/91,9)	34/164 (17,2/82,8)	45/737 (5,8/94,2)	0,0000
HIV1Ab, HIV2Ab ujemne /dodatnie	1104/1 (99,9/0,09)	215/0 (100/0)	889/1 (99,9/0,11)	0,4402
ALT, IU/l	16,5 ± 13,1	13,0 (2,0 - 209)	16,0 ± 10,6	0,4033
AST, IU/l	17,8 ± 11,7	20,8 ± 15,9	17,0 ± 10,3	0,0011
GGT, IU/l	24,0 (3,0 - 1774)	23 (6,0 - 692)	24,0 (3,0 - 1774)	0,5978

Dane są wyrażone jako liczby badanych z wartością procentową ogółu badanych chorych w nawiasie, jako mediana z zakresem wartości w nawiasie lub średnia \pm odchylenie standardowe.

^a dla różnic pomiędzy pacjentami HBcAb dodatnimi a HBcAb ujemnymi

^b miano HbsAb w zakresie > 10 i < 70 IU/l

Objaśnienia skrótów: HBcAb, przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (*antibodies to core antigen of hepatitis B virus*); RRT, terapia nerkozastępcza (*renal replacement therapy*); HBV DNA, kwas dezoksyrybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu B (*deoxyribonucleic acid of hepatitis B virus*); HBV, wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*); HBsAb, przeciwciała przeciw antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B surface antibodies*); HCVAb, przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C antibodies*); HCV RNA, kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C (*ribonucleic acid of hepatitis C virus*); HIV1Ab, przeciwciała przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności typ 1 (*antibodies to human immunodeficiency virus typ 1*); HIV2Ab, przeciwciała przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności typ 2 (*antibodies to human immunodeficiency virus typ 2*); ALT, aminotransferaza alaninowa (*alanine aminotransferase*); AST, aminotransferaza asparginianowa (*aspartate aminotransferase*); GGT, γ -glutamylotranspeptydaza (*γ -glutamyl transpeptidase*)

Różnice znamienne statystycznie wyróżniono kolorem czerwonym.

Wszyscy pacjenci w czasie prowadzenia badania byli leczeni IHD. Mediana całkowitego czasu ich RRT (dializa otrzewnowa, IHD, życie z czynnym przeszczepem nerki) wynosiła 2,2 lata. Czterdzieści dziewięć osób przebyło ostre zapalenie wątroby w przeszłości (zapalenie wątroby typu B - 14 pacjentów, zapalenie wątroby typu C 33 pacjentów, zapalenie wątroby bez oceny wirusologicznej - 2 pacjentów). Siedem procent pacjentów nie przeszło pełnej serii szczepień przeciwko HBV albo nie było zaszczepionych ze względu na znane miano HBsAb > 10 IU/l. Prawie 63% z zaszczepionych pacjentów rozwinęło miano HBsAb uważane za ochronne (> 10 IU/l). Rozpowszechnienie HBcAb i HCVA b wśród wszystkich pacjentów HBsAg ujemnych ($n = 1105$) przedstawia ryc. 3 (str. 26). Fałszywie dodatni wynik HBcAb (nie potwierdzony w powtórnych badaniach) wystąpił w 3 przypadkach (3 z 1105 przypadków, 0,27%). Wśród 1105 pacjentów leczonych IHD było 215 osób (19,5%) z potwierdzonym dodatnim wynikiem HBcAb. W tej grupie 14,0% (30/215) stanowiły osoby HBcAb dodatnie, u których miano HBsAb było ≤ 10 IU/l (izolowane HBcAb), pomimo że 60,0% tych pacjentów przeszło pełny cykl szczepień przeciw HBV. Pacjenci HCVA b dodatni stanowili 11,5% (127/1105) wszystkich badanych. Rozpowszechnienie występowania dodatnich HBcAb było znamienne częstsze w porównaniu do rozpowszechnienia HCVA b ($p = 0,000$). Pacjenci HBcAb dodatni i HCVA b dodatni ($n = 48$) stanowili 4,3% wszystkich badanych, 22,3% wszystkich pacjentów HBcAb dodatnich (48/215) i 37,8% wszystkich pacjentów HCVA b dodatnich (48/127, $p = 0,002$). Pośród pacjentów HCVA b dodatnich ($n = 127$) było 77 pacjentów (60,6%) z dodatnim wynikiem testu na HCV RNA. Pośród pacjentów HCVA b ujemnych ($n = 978$) 853 miało wykonane badania na obecność replikacji HCV RNA; dwa przypadki (0,23%) okazały się HCV RNA dodatnie. Jeden pacjent miał dodatnie przeciwciała przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności (HIV1Ab/HIV2Ab).

Rozpowszechnienie występowania pacjentów HBcAb dodatnich w ośrodkach dializ ($n = 20$) wynosiło $18,8 \pm 5,7\%$, a pacjentów HCVA b dodatnich - $11,3 \pm 9,4\%$. Im większa była liczba pacjentów leczonych IHD w ośrodkach dializ, tym znaczniejsza była liczba osób HBcAb dodatnich ($r = 0,904$, $p = 0,000$), osób HBsAg dodatnich ($r = 0,764$, $p = 0,000$) i pacjentów HCVA b dodatnich ($r = 0,738$, $p = 0,000$). Liczba pacjentów HBcAb dodatnich w poszczególnych ośrodkach leczenia IHD korelowała także z liczbą pacjentów HCVA b dodatnich ($r = 0,800$, $p = 0,000$) i liczbą chorych HBsAg dodatnich ($r = 0,626$, $p = 0,003$). Procentowe rozpowszechnienie pacjentów HBcAb dodatnich, HBsAg dodatnich i HCVA b dodatnich nie korelowało znacząco z całkowitą liczbą pacjentów w ośrodkach dializ. Odsetek osób HBcAb dodatnich nie korelował znamienne z rozpowszechnieniem pacjentów HBsAg dodatnich, ale korelacja taka występowała w przypadku odsetka pacjentów HCVA b dodatnich i HBcAb dodatnich ($r = 0,669$, $p = 0,001$).

Znamienne różnice między grupą pacjentów HBcAb dodatnich i HBsAb ujemnych przedstawia Tabela I (str. 22). Wśród pacjentów HBcAb dodatnich przeważały kobiety i osoby w wieku > 30 lat. Ponadto chorzy HBcAb dodatni charakteryzowali się dłuższym czasem RRT, częstszymi zapaleniami wątroby w wywiadzie, niższym odsetkiem zaszczepionych osób i pacjentów z rozwiniętym ochronnym mianem HBsAb w odpowiedzi na szczepienie, wyższym odsetkiem pacjentów z aktualnym mianem HBsAb > 10 IU/l, większym rozpowszechnieniem osób HCVA b i HCV RNA dodatnich oraz wyższą aktywnością AST.

Zmienne, które wykazywały istotne statystycznie różnice między pacjentami HBcAb dodatnimi i HBcAb ujemnymi (płeć, wiek $> 30 / \leq 30$ lat, czas RRT, częstotliwość występowania zapaleń wątroby w wywiadzie, szczepienia z rozwinięciem ochronnego miana HBsAb, wyniki badania HCVA b i AST), zostały wykorzystane jako możliwe niezależne wyznaczniki występowania dodatniego HBcAb w krokowej analizie regresji

wstecznej przeprowadzonej z wykorzystaniem danych wszystkich pacjentów leczonych IHD. Dodatkowo do analizy regresji włączono rasę, cztery najczęstsze przyczyny schyłkowej niewydolności nerek (nefropatia cukrzycowa, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, nefropatia nadciśnieniowa i cewkowo - śródmiąższowe zapalenie nerek) oraz wyniki oznaczeń ALT i GGT. Brak szczepienia przeciwko HBV z rozwinięciem miana HBsAb > 10 IU/l ($\beta = 0,592$, $p = 0,000$), długość RRT ($\beta = 0,206$, $p = 0,000$), przebycie ostrego zapalenia wątroby ($\beta = 0,101$, $p = 0,000$) i podwyższona aktywność ALT ($\beta = 0,057$, $p = 0,037$) okazały się znaczącymi wyznacznikami występowania dodatnich HBcAb. Brak skutecznego szczepienia był najsilniejszym wyznacznikiem rozpowszechnienia pacjentów HBcAb dodatnich wśród ogółu badanych chorych leczonych IHD. Zmienność znaczących wyznaczników wyjaśniała przeszło 40% zmienności wyników HBcAb u badanych pacjentów poddawanych RRT (skorygowany $R^2 = 0,424$).

Płeć żeńska i dodatnie HCVA b, pomimo że nie były znamionymi wyznacznikami rozpowszechnienia dodatnich HBcAb, występowały znacznie częściej u pacjentów HBcAb dodatnich niż u HBcAb ujemnych (Tabela I, str. 22). Tabela II (str. 27) i Tabela III (str. 28) pokazują różnice w występowaniu wyznaczników dodatnich HBcAb odpowiednio w grupach wydzielonych według płci oraz grupach osób HCVA b dodatnich i HCVA b ujemnych. Rozpowszechnienie wyznaczników było znamionnie większe wśród kobiet niż wśród mężczyzn i w grupie pacjentów z HCVA b dodatnimi niż w grupie pacjentów HCVA b ujemnymi.

Tabela II. Różnice w występowaniu wyznaczników dodatnich przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B u mężczyzn i kobiet leczonych powtarzaną hemodializą

Wyznacznik dla dodatnich HBcAb	Kobiety (n = 491)	Mężczyźni (n = 614)	Wartość p dla różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami
Szczepienie z HBsAb > 10 / ≤ 10 IU/l	277/185 (59,3/40,7)	375/198 (65,5/34,5)	0,0444
Czas trwania RRT, lata	2,60 (0,00 - 22,4)	2,07 (0,00 - 28,9)	0,0177
Przebyte/ nie przebyte ostre zapalenie wątroby	23/468 (4,7/95,3)	26/588 (4,2/95,8)	0,7182
ALT, IU/l	16,3 ± 12,2	16,8 ± 13,8	0,4752

Dane są wyrażone jako liczby badanych z wartością procentową ogółu badanych chorych w nawiasie, jako mediana z zakresem wartości w nawiasie lub średnia ± odchylenie standardowe.

Objaśnienia skrótów:

HBcAb, przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (*antibodies to core antigen of hepatitis B virus*); HBsAb, przeciwciała przeciw antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B surface antibodies*); RRT, terapia nerkozastępcza (*renal replacement therapy*); ALT, aminotransferaza alaninowa (*alanine aminotransferase*).

Różnice znamienne statystycznie wyróżniono kolorem czerwonym.

Tabela III. Różnice w występowaniu wyznaczników dodatnich przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B wśród pacjentów leczonych powtarzaną hemodializą z dodatnimi przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C i ujemnymi przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C

Wyznacznik dla dodatnich HBcAb	Pacjenci HCVA b dodatni (n = 127)	Pacjenci HCVA b ujemni (n = 978)	Wartość p dla różnic pomiędzy pacjentami HCVA b dodatnimi i HCVA b ujemnymi
Szczepienie z HBsAb > 10 / ≤ 10 IU/l	58/57 (50,4/49,6)	587/326 (64,3/35,7)	0,0038
Czas trwania RRT, lata	5,58 (0,05 - 24,8)	1,99 (0,00 - 28,9)	0,0000
Przebyte/ nie przebyte ostre zapalenie wątroby	34/93 (26,8/73,2)	15/963 (1,5/98,5)	0,0000
ALT, IU/l	23,4 ± 18,8	15,7 ± 11,9	0,0000

Dane są wyrażone jako liczby badanych z wartością procentową ogółu badanych chorych w nawiasie, jako mediana z zakresem wartości w nawiasie lub średnia ± odchylenie standardowe.

Objaśnienia skrótów:

HBcAb, przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (*antibodies to core antigen of hepatitis B virus*); HCVA b, przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C antibodies*); RRT, terapia nerkozastępcza (*renal replacement therapy*); ALT, aminotransferaza alaninowa (*alanine aminotransferase*).

Różnice znamienne statystycznie wyróżniono kolorem czerwonym.

6.3. Występowanie utajonego zakażenia HBV (utajonego WZW B) u hemodializowanych chorych HBcAb dodatnich

Wśród pacjentów leczonych IHD z ujemnym HBsAg, ale z dodatnimi HBcAb, u których wykonano badania na obecność HBV DNA (n = 167), stwierdzono jeden przypadek utajonego WZW B, co stanowi 0,60% wszystkich badanych na obecność HBV DNA. Pacjent z utajonym WZW B (D.S.) nie był nigdy szczepiony przeciw HBV. W wieku 12 lat miał wykonaną urografię, a następnie operację naprawczą z powodu wady wrodzonej układu moczowego. Trzy miesiące później był hospitalizowany z powodu wystąpienia objawów wirusowego zapalenia wątroby (stężenie bilirubiny surowicy wynosiło do 5,8 mg/dl, aktywność ALT - do 194 IU/l). Badań wirusologicznych nie wykonano. W 40 roku życia, w kwartale poprzedzającym rozpoczęcie leczenia IHD, trzykrotnie wytwarzano przetokę naczyniową do dializ, uzyskując w ostatnim przypadku skuteczny dostęp naczyniowy na przedramieniu prawym. W 40 roku życia pacjent D.S. rozpoczął planowe leczenie IHD jako chory HBsAg ujemny. Dwa lata później u D.S. wykonano po raz pierwszy w jego życiu badania na obecność HBcAb i HBV DNA metodą jakościową z użyciem zestawu Digene Hybrid System HBV DNA Assay. Wartość graniczna testu do oznaczeń HBV DNA wynosiła według producenta $1,17 \times 10^6$ kopii/ml. Wyniki obu testów były dodatnie, HBsAg pozostawał ujemny. Aktualnie (09.05.2010 r.) pacjent jest w wieku 51 lat, wykazuje ujemny HBsAg, dodatnie HBcAb, dodatnie HBsAb (1000 IU/ml) i dodatni HBV DNA w teście jakościowym. HBV DNA w teście ilościowym oceniono na 335 IU/ml, co odpowiada 1675 kopii/ml. Pacjent ma ujemne HCVAb, ujemny test na replikację HCV RNA, ujemne HIV1Ab i HIV2Ab. Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy chorego jest prawidłowa (ALT 15 IU/l, AST 7 IU/l, GGT 17 IU/l).

7. OMÓWIENIE

Rozpowszechnienie występowania dodatnich HBcAb w populacji pacjentów HBsAg ujemnych leczonych IHD, zamieszkałych w regionie Wielkopolski, wynosiło w prezentowanych badaniach 19,5% (215 na 1105 badanych osób). Takie rozpowszechnienie jest uważane za wysokie, kiedy stwierdza się je w ogólnej populacji [61], ale może być oceniane jako umiarkowane w porównaniu do rozpowszechnienia w szczególnych grupach pacjentów, takich jak osoby zakażone HIV typ 1, wśród których 42% stanowią osoby wykazujące izolowane HBcAb [22]. Rozpowszechnienie dodatnich HBcAb w populacji chorych dializowanych waha się od 0 do 54% [17, 45, 46, 48]. Szeroki zakres częstości występowania pacjentów HBcAb dodatnich wykazano także w ośrodkach dializ uczestniczących w badaniu (9,8 – 30,0%).

Pacjenci z izolowanymi HBcAb nie byli analizowani oddzielnie w prezentowanej pracy, ponieważ większość pacjentów przeszła pierwsze badanie w kierunku wykrycia HBcAb po przebyciu szczepienia przeciw HBV. HBcAb nie wykrywa się u osób szczepionych, które nigdy nie miały naturalnego zakażenia [25]. Pacjenci, którzy przeszli infekcję HBV w przeszłości, na ogół łatwiej wytwarzają ochronne miano HBsAb po szczepieniu [3, 60]. Pomimo tego, aż 14% hemodializowanych pacjentów HBcAb dodatnich, z których 60% przeszło pełny cykl szczepienia przeciwko HBV, wykazywało izolowane HBcAb w powtórnym badaniu. Zwracano uwagę, że izolowane HBcAb mogą wskazywać na fałszywie dodatni wynik u pacjentów dializowanych [10].

Fałszywie dodatni wynik HBcAb stwierdzono w prezentowanej pracy w trzech przypadkach (0,27%). W innych badaniach fałszywie dodatnie wyniki z przyczyn metod diagnostycznych stwierdzono w 1 - 2% przypadków [19].

Znaczne rozpowszechnienie dodatnich HBcAb w populacji osób poddawanych RRT występuje z powodu kwalifikacji do tego leczenia osób z dodatnimi HBcAb i serokonwersji podczas RRT. Niektórzy badani pacjenci rozpoczęli RRT przed 1990 rokiem. Ta grupa pacjentów nie była szczepiona przeciw HBV przed rozpoczęciem RRT; stosowane u nich dializatory były wielokrotnie wykorzystywane po procesie reutilizacji w większości ośrodków dializ, a standard dializoterapii był przez wiele lat niższy od obecnego. Może to wyjaśniać, przynajmniej częściowo, związek rozpowszechnienia dodatnich HBcAb i dodatnich HCVA b z czasem trwania RRT. Ponadto, liczba pacjentów HBcAb dodatnich zaczynających IHD mogła ulegać zamianie w czasie, odzwierciedlając epidemiologiczny status społeczeństwa, poprawiający się z dziesięciolecia na dziesięciolecie w regionie wielkopolskim, podobnie jak w wielu post - komunistycznych krajach [62]. A zatem, występowanie seropozytywności w zakresie HBcAb nie może być przypisywane wyłącznie czasowi trwania RRT.

Większe rozpowszechnienie pacjentów HBcAb dodatnich (19,5%) niż HCVA b dodatnich (11,5%) w badanej populacji poddawanej RRT obrazuje i potwierdza większą zakaźność HBV niż HCV. Omawiana różnica częstości występowania dodatnich HBcAb i HCVA b dotyczy także okresu przeddializacyjnego, co potwierdzają badania osób rozpoczynających RRT od IHD (n = 85, 10,6% z dodatnimi HBcAb i 3,5% z dodatnimi HCVA b) [26].

Panuje powszechne przekonanie, że pacjenci HBcAb dodatni, ale HBsAg ujemni przeszli zakażenie HBV i nie replikują HBV. Uważa się, że u tych osób nie występuje reaktywacja zakażenia albo jej ryzyko jest minimalne. Z drugiej strony, są badania wykazujące, że pacjenci HBcAb dodatni, HBsAg ujemni mogą być HBV DNA dodatni, nawet w 79% przypadków [7, 14, 18, 19, 24, 28, 29, 51, 56], a pacjenci z izolowanymi HBcAb - nawet w 100% przypadków, co wskazuje na duże rozpowszechnienie utajonego

zakażenia HBV (utajone WZW B), a także na potencjalną zakaźność tych osób chorych w stosunku do osób nie zakażonych [7].

HCV RNA jest dużo częściej prezentowany we krwi pacjentów HCVAbs dodatnich niż HBV DNA u osób HBcAb dodatnich. HCV RNA wykrywano u 52 - 93% dializowanych pacjentów HCVAbs dodatnich [13, 23, 48]. W prezentowanej pracy było to 60,6% przypadków, co koresponduje z badaniami Ghafura i wsp. (58,3%) [23]. Co więcej, HCV RNA zostało wykazane u 0,23% badanych pacjentów HCVAbs ujemnych. W badaniach innych autorów dodatni wynik testu na HCV RNA występował wśród 0,4 - 12% osób HCVAbs ujemnych [13, 23, 48, 50, 54].

Przedstawione powyżej dane, dotyczące utajonych zakażeń HBV i HCV, wskazują na konieczność dalszego diagnozowania chorych HBcAb dodatnich i HCVAbs dodatnich, szczególnie jeśli są to osoby leczone IHD, wiążącą się z dużym ryzykiem transmisji wirusów hepatotropowych. Dalsza diagnostyka tych chorych powinna wskazywać osoby replikujące HBV i/lub HCV.

W prezentowanej pracy stwierdzono jeden przypadek pacjenta HBV DNA dodatniego w grupie 167 HBcAb dodatnich pacjentów leczonych RRT. W badaniach Fabrizi'ego i wsp. [17] wśród dializowanych pacjentów seropozytywnych w odniesieniu do HBcAb u żadnego (0 na 123 badanych) nie wykryto HBV DNA, stosując technikę PCR. Ze 116 HBsAg ujemnych pacjentów, oczekujących na transplantację nerki, 15 osób (13%) miało dodatnie HBcAb, wszyscy mieli prawidłową aktywność enzymów wątrobowych w surowicy i żaden nie miał wykrywalnego HBV DNA [51]. Di Stefano i wsp. [14] utajone zakażenie HBV stwierdzili jednak u prawie 27% badanych pacjentów leczonych IHD. HBV DNA wykrywano częściej u pacjentów z izolowanymi dodatnimi HBcAb (72%) niż u pacjentów z towarzyszącymi HBsAb (31%). Utajoną infekcję HBV obserwowano także częściej u pacjentów jednocześnie HCV dodatnich i HBcAb dodatnich [14]. U pacjenta

D.S. z utajonym zakażeniem HBV dodatnie HBcAb nie były izolowane, gdyż HBsAb były także dodatnie, ani też nie stwierdzono dodatnich HCVAb. U D.S. zwraca również uwagę liczba kopii HBV w pierwszym badaniu ($> 10\ 000$ kopii/ml; > 2000 IU/ml), uważana za wysoką [11]. Po ośmiu latach od pierwszego oznaczenia HBV DNA liczba kopii u tego chorego była nie tylko mała ($< 10\ 000$ kopii/ml; < 2000 IU/ml) według przyjętych kryteriów [11], ale też znajdowała się prawie na granicy czułości zastosowanego testu ilościowego (1000 kopii/ml).

Trzeba zaznaczyć, że nawet pacjenci przewlekle HBsAg dodatni mogą wykazywać niskie poziomy replikacji HBV DNA w przebiegu leczenia IHD [16, 59]. Jeden z ważniejszych mechanizmów tego zjawiska może być związany z eliminacją ładunku HBV z surowicy przez procedurę IHD [59]. W badaniach Yakaryilmaza i wsp. [64] pacjenci HBsAg dodatni leczeni IHD mieli wykrywane HBV DNA w 16% przypadków. Zgodnie z inną koncepcją HBV DNA jest częściej wykrywany w wątrobie niż w surowicy osób HBcAb dodatnich [37]. HBV DNA wykrywano również w jednojądrzastych komórkach krwi pacjentów leczonych IHD, gdy byli oni jednocześnie HBsAg ujemni, HBcAb dodatni i HBsAb ujemni (66% z wszystkich przypadków) lub HBsAg ujemni, HBcAb dodatni, HBsAb dodatni (82% przypadków) [7], ale nie we wszystkich badaniach [48]. Prezentowane dane wskazują, że pacjenci HBcAb dodatni mogą być źródłem zakażenia HBV w okolicznościach sprzyjających replikacji HBV. Już w 2006 roku wnioskowano, że wszyscy dializowani pacjenci HBcAb dodatni, HBsAg ujemni oczekujący na transplantację nerki powinni być uważani za grupę ryzyka reaktywacji zakażenia HBV w następstwie immunosupresji związanej z przeszczepieniem nerek, gdyż przypadki takie zostały odnotowane [51]. Blanpain i wsp. [4] przeprowadzili retrospektywną analizę 247 biorców, którzy otrzymali przeszczep między 1985 a 1997 rokiem, i stwierdzili, że 49 z nich miało przed transplantacją HBcAb dodatnie przy

ujemnym HBsAg. U dwóch z tych 49 chorych doszło do reaktywacji zakażenia HBV, co spowodowało, że ryzyko reaktywacji oszacowano na 5%. HBV również może być przeniesiony z HBcAb dodatnich, HBsAg ujemnych dawców narządów (nerka, wątroba) na biorców [63]. French i wsp. [21] wykazali, że 2% kobiet z izolowanymi HBcAb dodatnimi okazało się osobami HBsAg dodatnimi w ciągu 7,5 lat (mediana) od rozpoczęcia ich badania. Kobiety te muszą być uważane za przewlekle zakażone HBV. W uzupełnieniu wyżej wymienionych klinicznych implikacji związanych z przypadkami HBcAb dodatnimi należy wzmiankować, że związek pomiędzy występowaniem dodatnich HBcAb a wątrobową i trzustkową karcynogenezą wciąż nie jest wykluczony [1, 30, 36].

Brak szczepień przeciw HBV z rozwinięciem miana HBsAb > 10 IU/l, które uważane jest za ochronne, jest najsilniejszym wyznacznikiem rozpowszechnienia dodatnich HBcAb u pacjentów poddawanych RRT. Szczepienie pacjentów leczonych IHD jest w Polsce obowiązkowe od 2004 roku [41], ale jego skuteczność nie jest w pełni zadowalająca. Wśród pacjentów HBcAb dodatnich tylko 1,2% miało dodatnie miano HBsAb > 10 IU/l (ale < 70 IU/l) w odpowiedzi na szczepienie przeciwko HBV. W niektórych grupach pacjentów, jak na przykład u dzieci HBsAg ujemnych czekających na transplantację wątroby, miano HBsAb > 200 IU/l zostało uznane za wystarczające, aby zapobiec zakażeniu HBV *de novo* [58]. Skuteczne szczepienie pacjentów leczonych IHD, a najlepiej planowanych do leczenia IHD, pozwala uniknąć WZW B i nosicielstwa HBV. HBcAb nie powstają u pacjentów skutecznie szczepionych przeciw HBV, gdy dojdzie do zakażenia HBV. W odpowiedzi na ekspozycję HBV, określaną jako „naturalne doładowanie”, podwyższenie HBsAb u zaszczepionej osoby może wystąpić bez rozwoju zakażenia HBV. Uważa się, że wynika to z pobudzenia pamięci odpornościowej [43].

Całkowity czas trwania RRT był w prezentowanym badaniu drugim z dwóch najsilniejszych wyznaczników rozpowszechnienia dodatnich HBcAb. W 2000 roku

Vladutiu i wsp. [62] wykazali, że pacjenci HBcAb dodatni byli dializowani dłużej niż pacjenci nie zainfekowani. Prezentowane wyniki korespondują z ich spostrzeżeniami. Nawet ci pacjenci z przewlekłą infekcją HBV (HBsAg dodatni), którzy najdłużej byli poddawani RRT, byli dializowani w naszym regionie w wydzielonych salach z dedykowanymi aparatami do hemodializy. Może to wyjaśniać brak korelacji między odsetkowym rozpowszechnieniem dodatniego HBsAg i dodatnich HBcAb. Dłuższy czas RRT może jednak zwiększać ryzyko zakażenia HBV u pacjentów nieskutecznie szczepionych, stanowiących prawie 40% badanych pacjentów. Prezentowane badanie miało charakter przekrojowy, nie można więc stwierdzić, czy serokonwersja do dodatnich HBcAb, której można się spodziewać podczas długiego trwania RRT, była jedynym powodem większego rozpowszechnienia dodatnich HBcAb u chorych dłużej poddawanych RRT. Różnice w śmiertelności i/lub częstości transplantacji między pacjentami z dodatnimi markerami zakażeń wirusowych, a tymi bez stwierdzonych markerów wirusowych mogą mieć wpływ na przekrojowe wyniki prezentowanych badań, a także wcześniejszych badań [62]. Celem wykazania związku pomiędzy większym rozpowszechnieniem dodatnich HBcAb a zwiększającym się czasem trwania RRT rozpoczęto prospektywne obserwacyjne badanie z udziałem pacjentów zaczynających RRT od IHD jako pierwszej metody leczenia RRT [26]. Wstępne wyniki tego badania wskazują, że po pierwszym roku leczenia IHD przy początkowym 11,8% rozpowszechnieniu dodatnich HBcAb i niewystępowaniu jakichkolwiek zmian w analizowanej grupie prospektywnej (n = 85) stwierdzony współczynnik serokonwersji rzędu 1,23 zakażenia na 100 pacjento - lat pozwala przewidywać, że rozpowszechnienie pacjentów HBcAb dodatnich będzie wynosiło około 18% ogółu badanych po pięciu dalszych latach, a 24% - po następnych pięciu latach [26]. A zatem, czas leczenia IHD, będącą jedną z metod RRT, może wywierać znaczny wpływ na rozpowszechnienie dodatnich HBcAb [26].

W prezentowanej pracy występowanie ostrego zapalenia wątroby w wywiadzie okazało się być jednym z wyznaczników występowania dodatnich HBcAb u chorych poddawanych RRT. Związek ten wystąpił, chociaż jedynie 28,6% pacjentów z ostrym zapaleniem wątroby miało udokumentowaną ostrą infekcję HBV. W innym badaniu wywiad rodzinny, wskazujący na występowanie zapalenia wątroby, istotnie wiązał się z seropozytywnością w odniesieniu do HBV [38, 57].

Aktywność ALT w surowicy hemodializowanych pacjentów zidentyfikowano jako kolejny wyznacznik dodatnich HBcAb. W badaniach Fabrizi'ego i wsp. [17] nie wykazano zależności między wynikiem oznaczeń HBcAb a wątrobowym statusem biochemicznym. We wzmiankowanej, a także w prezentowanej pracy, aktywność ALT, AST i GTP w surowicy zależała u pacjentów HBcAb dodatnich także od współistniejącego zakażenia HCV, którego wyrazem były dodatnie HCvAb, występujące odpowiednio u 28,3% i 22,3% omawianych pacjentów.

Większe rozpowszechnienie seropozytywności w odniesieniu do HBV jest zwykle [12, 40], ale nie zawsze [43], częściej stwierdzane u mężczyzn niż u kobiet i odnosi się do ryzykownych zachowań częstszych u mężczyzn niż u kobiet [39]. Liczba partnerów seksualnych > 10 w ciągu życia i nie używanie prezerwatyw zostały wykazane jako znamienne powiązane z zakażeniem HBV [18]. Leczeni IHD pacjenci HBsAg dodatni byli również w przeważającej mierze mężczyznami, jak wynika z prezentowanej pracy i wcześniejszego badania wykonanego u chorych hemodializowanych w Wielkopolsce [27]. Ciekawym jest fakt, że w grupie badanych hemodializowanych pacjentów HBcAb dodatnich było znamienne więcej kobiet niż w grupie HBcAb ujemnej. W poprzednich badaniach [2, 33, 47] nie wykazano zróżnicowania względem płci hemodializowanych pacjentów HBcAb dodatnich i ujemnych, ale liczba ocenianych chorych była mniejsza (odpowiednio 55, 101 i 100 pacjentów). Fabrizi i wsp. [17] zbadali większą liczbę

pacjentów ($n = 585$), używając do analizy regresji logistycznej, ale rozpowszechnienie HBcAb dodatnich nie było także powiązane z płcią. Analiza Fabrizi'ego i wsp. [17] obejmowała jednak również osoby HBsAg dodatnie, które stanowiły 5,1% wszystkich pacjentów HBcAb dodatnich.

Liczebna przewaga kobiet w prezentowanej grupie pacjentów HBcAb dodatnich może być powiązana z dłuższym czasem ich RRT i mniejszą skutecznością szczepień przeciw HBV. Obydwa te czynniki okazały się znamienymi wyznacznikami rozpowszechnienia dodatnich HBcAb. Większy spadek miana HBsAb w czasie u dorosłych kobiet niż u mężczyzn został wykazany w badaniach McMahona i wsp. [43]. U pacjentów zaczynających leczenie IHD w Wielkopolsce nie było znamienych różnic w rozpowszechnieniu HBcAb u mężczyzn i kobiet ($n = 336$, 14,1% kobiet i 11,8% mężczyzn; $p = 0,526$) [26], co pozostaje w zgodzie z wynikami wyżej wymienionych badań [2, 17, 33].

U pacjentów HBcAb dodatnich rozpowszechnienie dodatnich HCVA b i HCV RNA było większe niż u chorych HBcAb ujemnych. HBcAb i HCVA b są markerami dwóch różnych zakażeń, ale ich rozpowszechnienie może korelować, ponieważ HBV i HCV łączą takie same drogi przenoszenia. Stwierdzono znamiennej pozytywną korelację między odsetkowym rozpowszechnieniem pacjentów HBcAb dodatnich i HCVA b dodatnich w 20 ośrodkach leczenia IHD, biorących udział w badaniu. Ponadto, pacjenci HCVA b dodatni wykazywali znamiennej większe rozpowszechnienie wszystkich wyznaczników dodatniego HBcAb niż osoby HCVA b ujemne. W prezentowanej pracy zaburzone wytwarzanie przeciwciał (HBsAb) w odpowiedzi na szczepienie przeciwko HBV było częstsze u pacjentów leczonych IHD z dodatnimi HCVA b niż u pacjentów z ujemnymi HCVA b. Postuluje się, że zakażenie HCV sprzyja występowaniu dodatnich HBcAb jako jedyne go serologicznego markera zakażenia HBV (49,2% pacjentów z izolowanymi

HBcAb wykazało dodatnie HCVA b) [34]. W modelu regresji wieloczynnikowej wiremia wywołana HCV była u kobiet wyznacznikiem utrzymujących się izolowanych dodatnich HBcAb [21]. Wzrastające rozpowszechnienie pacjentów HCVA b) dodatnich wraz z czasem leczenia IHD zostało już udokumentowane w poprzednich badaniach [20, 55, 62]. Prezentowana praca potwierdza dłuższy czas RRT u pacjentów HCVA b) dodatnich w porównaniu do HCVA b) ujemnych. A zatem, zarówno seropozytywność w zakresie HBcAb, jak i HCVA b), związana jest z czasem trwania RRT. Występowanie dodatnich HCVA b) nie miało powiązania z rozpowszechnieniem HBcAb u pacjentów leczonych IHD w badaniach przeprowadzonych przez Hayashi'ego i wsp. [31], ale miało w innych badaniach wykonanych w różnych populacjach [17, 18, 34].

Wiek metrykalny we wcześniejszych badaniach albo był znamienne powiązany z zakażeniem HBV [18, 38], albo nie był wyznacznikiem rozpowszechnienia w zakresie HBcAb [33, 47, 62]. W prezentowanej pracy wśród HBcAb dodatnich pacjentów leczonych IHD odsetkowo przeważali pacjenci w wieku > 30 lat w porównaniu do grupy pacjentów HBcAb dodatnich w wieku ≤ 30 lat. Podobne rezultaty zostały uzyskane w brazylijskim badaniu narkomanów nie wstrzykujących leków, gdzie wiek > 30 lat został znamienne powiązany z zakażeniem HBV [18]. W prezentowanym badaniu wielkopolskich pacjentów wiek nie był jednak niezależnym wyznacznikiem dodatnich HBcAb.

Biorąc pod uwagę możliwe konsekwencje długoterminowej seropozytywności w zakresie HBcAb, wykonywanie szczepień przeciwko HBV powinno być nasilone przed rozpoczęciem RRT, ponieważ brak skutecznego szczepienia jest głównym wyznacznikiem dodatnich HBcAb u pacjentów poddawanych RRT. Zwiększające się rozpowszechnienie pacjentów HBcAb dodatnich w ośrodkach dializ wskazuje na przenoszenie HBV. Okresowe oznaczanie HBcAb, które nie jest zazwyczaj formalnie wymagane, może być pomocne w ocenie stanu epidemiologicznego i ryzyka dla zakażenia HBV w ośrodkach

dializ. Występowanie serokonwersji do dodatnich HBcAb powinno być powiązane z obowiązkową rewizją strategii szczepień, zwiększeniem wysiłków w celu utrzymania ochronnego miana HBsAb podczas leczenia RRT i wzmożeniem szerokiego stosowania działań zapobiegawczych. Ponadto, pacjenci HBcAb dodatni mogą wykazywać utajone zakażenie HBV, więc powinni być poddawani testom na HBV DNA dla ustalenia, czy nie są potencjalnym źródłem zakażenia HBV dla innych osób.

8. WNIOSKI

1. Chorzy poddawani RRT nadal często ulegają zakażeniu HBV, czego wyrazem jest obecność HBcAb w surowicy u 19,5 % ogółu chorych HBsAg ujemnych, a niekiedy także utajone zakażenie HBV, stwierdzone u 0,60% ogółu chorych HBcAb dodatnich.
2. Brak skutecznego szczepienia przeciwko HBV jest głównym predyktorem seropozytywności w zakresie HBcAb, na który może mieć wpływ zrewidowana strategia szczepień.
3. Większego rozpowszechnienia seropozytywności w zakresie HBcAb można się spodziewać u pacjentów z dłuższym czasem RRT, płcią żeńską, wiekiem >30 lat, przebyłym ostrym zapaleniem wątroby i HCVAb/HCV RNA dodatnich.
4. Rozpowszechnienie seropozytywności w zakresie HBcAb jest większe niż w zakresie HCVAb, co może wiązać się z większą zakaźnością HBV niż HCV.
5. Okresowe oznaczanie HBcAb w ośrodkach dializ może być przydatne w ocenie stanu epidemiologicznego i ryzyka infekcji HBV oraz pomocne w podejmowaniu decyzji mających znaczenie w zapobieganiu szerzeniu się infekcji.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Adachi S., Shibuya A., Miura Y., Takeuchi A., Nakazawa T., Saigenji K.: Impact of occult hepatitis B virus infection and prior hepatitis B virus infection on development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43: 849–856.
2. Ashraf S.J., Arya S.C., Parande C.M.: Viral hepatitis markers in patients on haemodialysis in a hyperendemic area. *J. Med. Virol.* 1986; 19: 41–46.
3. Barańkiewicz G., Juszczyk J., Grzegorzewska A.E., Czarnecki R.: Efektywność szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B wśród chorych dializowanych. *Hepatologia Pol.* 1996; 3: 11–14.
4. Blanpain C., Knoop C., Delforge M.L., Antoine M., Peny M.O., Liesnard C., Vereerstraeten P., Cogan E., Adler M., Abramowicz D.: Reactivation of hepatitis B after transplantation in patients with pre-existing anti-hepatitis B surface antigen antibodies: report on three cases and review of the literature. *Transplantation* 1998; 66: 883–886.
5. Blum H.E., Galun E., Liang T.J., von Weizsäcker F., Wands J.R.: Naturally occurring missense mutation in the polymerase gene terminating hepatitis B virus replication. *J. Virol.* 1991; 65: 1836-1842.
6. Bock C.T., Schwinn S., Locarnini S., Fyfe J., Manns M.P., Trautwein C., Zentgraf H.: Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome. *J. Mol. Biol.* 2001; 307: 183-196.
7. Cabrerizo M., Bartolomé J., De Sequera P., Caramelo C., Carreno V.: Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8: 1443–1447.

8. Cacciola I., Pollicina T., Squadrito G., Cerenzia G., Orlando M.E., Raimondo G.: Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 34: 22-26.
9. Carman W.F., Van Deursen F.J., Mimms L.T., Hardie D., Coppola R., Decker R., Sanders R.: The prevalence of surface antigen variants of hepatitis B virus in Papua New Guinea, South Africa, and Sardinia. *Hepatology.* 1997; 26: 1658-1666.
10. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50: 1-43.
11. Cianciara J.: Wirusowe zapalenie wątroby typu B. W: Cianciara J., Juszczak J.: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o. Lublin 2007: 593 – 600.
12. Chiarakul S., Eunumjittkul K., Vuttiopas S., Vorapimol A.R., Kaewkungwal J., Poovorawan Y.: Seroprevalence and risk factors of hepatitis B virus infection among health care workers at the Institute of Neurology. *J. Med. Assoc. Thai* 2007; 90: 1536–1545.
13. Choo Q.L., Weiner A.J., Overby L.R., Kuo G., Houghton M., Bradley D.W.: Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *Br. Med. Bull.* 1990; 46: 423– 441.
14. Di Stefano M., Valope A., Stallone G., Tartagilla L., Prato R., Martinelli D., Pastore G., Gesualdo L., Fiore JR.: Occult HBV infection in hemodialysis setting is marked by presence of isolated antibodies to HBcAg and HCV. *J Nephrol.* 2009; 22: 381-386.

15. European Best Practice Guidelines. Prevention and management of HBV, HCV and HIV in HD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17(suppl 7): 78–87.
16. Fabrizi F., Lunghi G., Martin P.: Hepatitis B virus infection in hemodialysis: recent discoveries. *J. Nephrol.* 2002; 15: 463–468.
17. Fabrizi F., Messa PG., Lunghi G., Aucella F., Bisegna S., Mangano S., Villa M., Barbisoni F., Rusconi E., Martin P.: Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multicentre survey. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 1341–1347.
18. Ferreira R.C., Rodrigues F.P., Teles S.A., Lopes C.L., Motta-Castro A.R., Novais A.C., Souto F.J., Martins R.M.: Prevalence of hepatitis B virus and risk factors in Brazilian non-injecting drug users. *J. Med. Virol.* 2009; 81: 602–609.
19. Findik D., Arslan U., Baykan M.: Determination of hepatitis B virus DNA incidence, viral load, and mutations in blood donors with HBsAg and anti-HBs-negative serology and antibodies to hepatitis B core antigen. *Eur. J. Intern. Med.* 2007; 18: 571–575.
20. Fissell R.B., Bragg-Gresham J.L., Woods J.D., Jadoul M., Gillespie B., Hedderwick S.A., Rayner H.C., Greenwood R.N., Akiba T., Young E.W.: Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004; 65: 2335–2342.
21. French A.L., Lin M.Y., Evans C.T., Benning L., Glesby M.J., Young M.A., Operskalski E.A., Augenbraun M., Peters M.: Long-term serologic follow-up of isolated hepatitis B core antibody in HIV-infected and HIV-uninfected women. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 148–154.
22. Gandhi R.T., Wurcel A., Lee H., McGovern B., Boczanowski M., Gerwin R., Corcoran C.P., Szczepiorowski Z., Toner S., Cohen D.E., Sax P.E., Ukomadu C.:

- Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 1602–1605.
23. Ghafur A., Raza M., Labbett W., Chawla A., Smith C., Ngui S.L., Davenport A., Geretti A.M.: Travel-associated acquisition of hepatitis C virus infection in patients receiving haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 2640–2644.
 24. Gibney K.B., Torresi J., Lemoh C., Biggs B.A.: Isolated core antibody hepatitis B in sub-Saharan African immigrants. *J. Med. Virol.* 2008; 80: 1565–1569.
 25. Good practice guidelines for renal dialysis/transplantation units. Prevention and control of blood-borne virus infection. Recommendations of a working group convened by the Public Health Laboratory Service (PHLS) on behalf of the Department of Health. London, Department of Health, 2002.
 26. Grzegorzewska A.E., Kurzawska-Firlej D., Ratajewski W., Frankiewicz D., Niepolski L., Kaczmarek A.: Antibodies to core antigen of hepatitis B virus in patients on renal replacement therapy: association with demographic, clinical and laboratory data. *Nephron Clin. Pract.* 2009; 114: 194–203.
 27. Grzegorzewska A.E., Kurzawska-Firlej D., Świdorski A., de Mezer-Dambek M., Frankiewicz D., Zaremba-Drobnik D., Banachowicz W., Dumanowska-Żmuda A., Ratajewski W., Niepolski L., Krawczyk R., Sobolewski J., Pulchny J., Molenda J., Wojciechowski J., Mikstacki Z., Zachwieja J.: Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B w wielkopolskich stacjach hemodializ. *Przegl. Epidemiol.* 2008; 62: 29–37.
 28. Grob P., Jilg W., Bornhak H., Gerken G., Gerlich W., Günther S., Hess G., Hüdig H., Kitchen A., Margolis H., Michel G., Trepo C., Will H., Zanetti A., Mushahwar I.: Serological pattern ‘anti-HBc alone’: report on a workshop. *J. Med. Virol.* 2000; 62: 450–455.

29. Gutiérrez C., León G., Loureiro C.L., Uzcátegui N., Liprandi F., Pujol F.H.: Hepatitis B virus DNA in blood samples positive for antibodies to core antigen and negative for surface antigen. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1999; 6: 768–770.
30. Hassan M.M., Li D., El-Deeb A.S., Wolff R.A., Bondy M.L., Davila M., Abbruzzese J.L.: Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4557– 4562.
31. Hayashi J., Nakashima K., Kajiyama W., Noguchi A., Morofuji M., Maeda Y., Kashiwagi S.: Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 134: 651–657.
32. Hu K.Q.: Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J. Viral Hepat.* 2002; 9:243-257.
33. Jankovic N., Cala S., Nadinić B., Varlaj-Knobloch V., Pavlović D.: Hepatitis C and hepatitis B virus infection in hemodialysis patients and staff: a two year follow-up. *Int. J. Artif. Organs* 1994; 17: 137–140.
34. Jilg W., Sieger E., Zachoval R., Schätzl H.: Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J. Hepatol.* 1995; 23: 14–20.
35. Kidd-Ljunggren K., Holmberg A., Bläckberg J., Lindqvist B.: High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J. Hosp. Infect.* 2006; 64: 352–357.
36. Kim M.J., Kwon O.S., Chung N.S., Lee S.Y., Jung H.S., Park D.K., Ku Y.S., Kim Y.K., Kim Y.S., Kim J.H.: The significance of anti-HBc and occult hepatitis B virus infection in the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with HBsAg and anti-HCV negative alcoholic cirrhosis. *Korean J. Hepatol.* 2008; 14: 67–76.
37. Lok A.S., McMahon B.J.: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507–539.

38. Loras C., Saro C., Gonzalez-Huix F., Mínguez M., Merino O., Gisbert J.P., Barrio J., Bernal A., Gutiérrez A., Piqueras M., Calvet X., Andreu M., Abad A., Ginard D., Bujanda L., Panès J., Torres M., Fernandez-Banares F., Viver J.M., Esteve M.: Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 57–63.
39. Luksamijarulkul P., Maneesri P., Kittigul L.: Hepatitis B sero-prevalence and risk factors among school-age children in a low socioeconomic community, Bangkok. *Asia Pac. J. Public Health* 1995; 8: 158–161.
40. Luksamijarulkul P., Watagulsin P., Sujirarat D.: Hepatitis B virus seroprevalence and risk assessment among personnel of a governmental hospital in Bangkok. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 2001; 32: 459–465.
41. Magdzik M., Czartkowski M.: Stan szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w Polsce do końca 2004 roku. *Przegl. Epidemiol.* 2006; 60: 186-187.
42. Magdzik W.: Propozycje dotyczące zapobiegania i zwalczania wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B) w Polsce od 2008 roku. *Przegl. Epidemiol.* 2007; 61: 115-116.
43. McMahon B.J., Bruden D.L., Petersen K.M., Bulkow L.R., Parkinson A.J., Nainan O., Khristova M., Zanis C., Peters H., Margolis H.S.: Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 333–341.
44. Miller E.R., Alter M.J., Tokars J.I.: Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J. Kidney Dis.* 1999; 33: 356–360.

45. Minuk G.Y., Sun D.F., Greenberg R., Zhang M., Hawkins K., Uhanova J., Gutkin A., Bernstein K., Giulivi A., Osiowy C.: Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004; 40: 1072–1077.
46. Moreira R.C., Deguti M.M., Lemos M.F., Saraceni C.P., Oba I.T., Spina A.M., Nascimento-Lima A.S. Fares J., Azevedo R.S., Gomes-Gouvêa M.S., Carrilho F.J., Pinho J.R.: HBV markers in haemodialysis Brazilian patients: a prospective 12-month follow-up. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2010; 105: 107-108.
47. Motta J.S., Mello F.C., Lago B.V., Perez R.M., Gomme S.A., Figueiredo F.F.: Occult hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant mutations in isolates from renal patients undergoing hemodialysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 101-106.
48. Oesterreicher C., Hammer J., Koch U., Pfeffel F., Sunder-Plassmann G., Petermann D., Müller C.: HBV and HCV genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 1995; 48: 1967–1971.
49. Penna A., Artini M., Cavalli A., Levrero M., Bertolotti A., Pilli M., Chisari F.V., Rehmann B., Prete G., Fiaccadori F., Ferrari C.: Long-lasting memory T cell responses following self-limited acute hepatitis B. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1185-1194.
50. Rigopoulou E.I., Stefanidis I., Liaskos C., Zervou E.K., Rizos C., Mina P., Zachou K., Syrganis C., Patsidis E., Kyriakopoulos G., Sdrakas L., Tsianas N., Dalekos G.N.: HCV-RNA qualitative assay based on transcription mediated amplification improves the detection of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: results from five hemodialysis units in central Greece. *J. Clin. Virol.* 2005; 34: 81– 85.

51. Roberts R.C., Lane C., Hatfield P., Clutterbuck E., Atkins M., Brown A., Dorling A.: All anti-HBc-positive, HBsAg-negative dialysis patients on the transplant waiting list should be regarded as at risk of hepatitis B reactivation post-renal transplantation – report of three cases from a single centre. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 3316–3319.
52. Rosińska M., Czartkowski M.: Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2007 roku. *Przegl. Epidemiol.* 2009; 63: 245-250.
53. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R., Czekalski S., Durlik M., Bautembach S.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2007. Gdańsk 2009, str. 30–34.
54. Schneeberger P.M., Keur I., Van der Vliet W., Van Hoek K., Boswijk H., Van Loon A.M., Van Dijk WC, Kauffmann R.H., Quint W., Van Doorn L.J.: Hepatitis C virus infections in dialysis centers in the Netherlands: a national survey by serological and molecular methods. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 1711–1715.
55. Shakhgildian I.V., Khukhlovich P.A., Savin E.A., Kuzin S.N., Ananyev V.A., Sergeyeva N.A., Khasanova V.A., Shostka G.D., Vu Z.ien, Vasilyev A.N., Zliukowa L.D., Khrapunowa I.A., Kuribko S.G., Osherovich A.I., Malishev N.A.: Risk of infection with hepatitis B and C viruses of medical workers, patients in the hemodialysis ward, and vaccine prophylaxis of hepatitis B infection in these populations. *Vopr. Virusol.* 1994; 39: 226–229.
56. Silva A.E., McMahon B.J., Parkinson A.J., Sjogren M.H., Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M.: Hepatitis B virus DNA in persons with isolated antibody to hepatitis B core antigen who subsequently received hepatitis B vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 895–897.

57. Stratta P., Bruschetta E., Minisini R., Barbè M.C., Cornella C., Tognarelli G., Cena T., Magnani C., Fenoglio R., Toffolo K., Airoidi A., Pirsì M.: Prevalence and clinical relevance of occult hepatitis B virus infection in patients on the waiting list for kidney transplantation. *Transplantation Proc.* 2009; 41: 1132-1137.
58. Su W.J., Ho M.C., Ni Y.H., Chen H.L., Hu R.H., Wu Y.M., Chang M.H., Lee P.H.: High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent de novo hepatitis B infection. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48: 203–208.
59. Tseng G.Y., Lin H.J., Fang C.T., Cheng Y.T., Huang C.H., Tseng G.C., Wang P.C., Hung T.L, Deng Y.C., Tsai C.C., Yang K.Y.: Hemodialysis reduces the viral load in uremic patients with chronic hepatitis B infection. *Ren. Fail.* 2008; 30: 1000–1005.
60. Tsouchnikas I., Dounousi E., Xanthopoulou K., Papakonstantinou S., Thomoglou V., Tsakiris D.: Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin. Nephrol.* 2007; 68: 228–234.
61. Veldhuijzen I.K., van Driel H.F., Vos D., de Zwart O., van Doornum G.J., De Man R.A., Richardus J.H.: Viral hepatitis in a multi-ethnic neighborhood in the Netherlands: results of a community-based study in a low prevalence country. *Int. J. Infect. Dis.* 2009; 13: e9–e13.
62. Vladutiu D.S., Cosa A., Neamtu A., State D., Braila M., Gherman M., Patiu I.M., Dulau-Florea I.: Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries: yellow spots on a blank map? *J. Viral. Hepat.* 2000; 7: 313–319.

63. Wachs M.E., Amend W.J., Ascher N.L., Bretan P.N., Emond J., Lake J.R., Melzer J.S., Roberts J.P., Tomlanovich S.J., Vincenti F., Stock P.: The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230–234.
64. Yakaryilmaz F., Gurbuz O.A., Guliter S., Mert A., Songur Y., Karakan T., Keles H.: Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 2006; 28: 729–735.
65. Yen-Xuan N.T., Dieu-Hien P.T., Nga C.N., Croce L.S.: Clinical and virological features of acute HBV-related hepatitis in southern Vietnam. *Ann. Hepatol.* 2006; 5: 92–96.

10. STRESZCZENIE

Przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B u chorych hemodializowanych: rozpowszechnienie i korelacje ze wskaźnikami demograficznymi, klinicznymi i laboratoryjnymi

Założenia i cel pracy: Przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb) są markerem przebytego lub obecnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). Celem pracy były: 1. Zbadanie rozpowszechnienia HBcAb wśród pacjentów z ujemnym antygenem powierzchniowym HBV (HBsAg) leczonych powtarzaną hemodializą (IHD); 2. Określenie demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych wyznaczników rozpowszechnienia HBcAb; 3. Ocena częstości występowania utajonego zakażenia HBV u hemodializowanych chorych HBcAb dodatnich poprzez oznaczenie w surowicy kwasu dezoksyrybonukleinowego HBV (HBV DNA).

Materiał i metodyka: Badaniem objęto 1105 pacjentów leczonych IHD w 20 wielkopolskich stacjach hemodializ, wykazujących ujemny wynik testu na występowanie HBsAg. Badano rozpowszechnienie dodatnich wyników HBcAb w tej grupie pacjentów i odnoszono je do danych demograficznych (rasa, płeć, wiek metrykalny, wiek > 30 lat w odniesieniu do wieku ≤ 30 lat), klinicznych [przyczyny schyłkowej niewydolności nerek, całkowity czas trwania terapii nerkozastępczej (RRT), występowanie ostrego zapalenia wątroby w przeszłości, przejście pełnej serii szczepień przeciwko HBV, skuteczność szczepienia przeciwko HBV] i laboratoryjnych [miano przeciwciał przeciw antygenowi powierzchniowemu HBV (HBsAb) > 10 IU/l i ≤ 10 IU/l, obecność przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCVAb)/kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV RNA), wyniki na obecność przeciwciał przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności typ 1/typ 2 oraz aktywność aminotransferazy alaninowej

(AST), aminotransferazy asparaginianowej (ALT) i γ -glutamylotranspeptydazy (GGT) w surowicy] badanych chorych. U chorych HBcAb dodatnich wykonano badanie na obecność HBV DNA w surowicy.

Wyniki: Dodatnie HBcAb stwierdzono u 19,5% (215 z 1105) pacjentów HBsAg ujemnych leczonych IHD. Utajone zakażenie HBV (dodatni wynik HBV DNA) wykazano u jednego (0,60%) ze 167 chorych HBcAb dodatnich. Chorzy HCvAb dodatni stanowili 11,5% ogółu badanych chorych ($p = 0,000$ w porównaniu z rozpowszechnieniem seropozytywności w zakresie HBcAb). Chorzy HBcAb pozytywni ($n = 215$) różnili się od chorych HBcAb negatywnych ($n = 890$) częstszym występowaniem płci żeńskiej (54,4% vs 42,0%, $p = 0,001$), większym odsetkiem osób > 30 roku życia (99,1% vs 95,8%, $p = 0,024$), dłuższym czasem trwania RRT (2,96; 0,03 – 28,9 lat vs 2,10; 0,00 - 22,4 lat, $p = 0,000$), częstszym występowaniem ostrego zapalenia wątroby w wywiadzie (12,6% vs 2,5%, $p = 0,000$), częstszym brakiem wykonania pełnej serii szczepień ochronnych (22,3% vs 3,3%, $p = 0,000$), niższym odsetkiem pacjentów osiągających HBsAb > 10 IU/l w wyniku szczepienia (1,2% vs 74,7%, $p = 0,000$), większym odsetkiem chorych HCvAb (22,3% vs. 8,9%, $p = 0,000$) i HCV RNA (17,3% vs. 5,8%, $p = 0,000$) dodatnich oraz wyższą aktywnością AST ($20,8 \pm 15,9$ IU/l vs $17,0 \pm 10,3$ IU/l, $p = 0,001$). Wyznacznikami rozpowszechnienia seropozytywności w zakresie HBcAb były: brak skutecznego szczepienia przeciwko HBV (miano HBsAb < 10 IU/l) ($\beta = 0,592$, $p = 0,000$), długość RRT ($\beta = 0,206$, $p = 0,000$), ostre zapalenie wątroby w wywiadzie ($\beta = 0,101$, $p = 0,000$) i podwyższona aktywność ALT ($\beta = 0,057$, $p = 0,037$).

Wnioski: Chorzy poddawani RRT nadal często ulegają zakażeniu HBV, czego wyrazem jest tworzenie HBcAb i niekiedy utajone zakażenie HBV. Brak skutecznego szczepienia przeciwko HBV jest głównym predyktorem seropozytywności w zakresie HBcAb, na który może mieć wpływ zrewidowana strategia szczepień. Większego rozpowszechnienia

seropozytywności w zakresie HBcAb można się spodziewać u pacjentów z dłuższym okresem RRT, płcią żeńską, wiekiem >30 lat, przebyłym ostrym zapaleniem wątroby i HCVAAb/HCV RNA dodatnich. Okresowe określanie HBcAb w ośrodkach dializ może być przydatne w ocenie stanu epidemiologicznego i ryzyka infekcji HBV oraz pomocne w podejmowaniu decyzji mających znaczenie w zapobieganiu szerzeniu się infekcji.

Słowa kluczowe: przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B, leczenie nerkozastępcze, powtarzana hemodializa, szczepienie, płeć, przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C

11. ABSTRACT

Antibodies to Core Antigen of Hepatitis B Virus in Hemodialysis Patients: Prevalence and Correlations with Demographic, Clinical and Laboratory Data

Background and Aims: Total antibodies to the core antigen of the hepatitis B virus (HBcAb) are a marker for previous or current infection with hepatitis B virus (HBV). The aims of this study included: 1. Examination of the prevalence of HBcAb among patients with negative testing for surface antigen HBV (HBsAg) treated with intermittent haemodialysis (IHD); 2. Determination of demographic, clinical and laboratory predictors of HBcAb prevalence; 3. Assessment of the prevalence of occult HBV infection in HBcAb positive hemodialyzed by serum testing for HBV deoxyribonucleic acid (HBV DNA).

Material and Methods: The study was carried out in 1.105 HBsAg negative patients treated with IHD in 20 dialysis centers in Wielkopolska. The prevalence of HBcAb positivity this group of patients was evaluated and related to demographic (race, gender, metrical age, age > 30 years vs ≤ 30 years), clinical [causes of end-stage renal disease, total duration of renal replacement therapy (RRT), history of acute hepatitis, undergoing full vaccination series against HBV, effectiveness of vaccination against HBV] and laboratory [titer of antibodies to surface antigen of hepatitis B virus (HBsAb) > 10 UI/l and ≤ 10 UI/l, presence of antibodies to hepatitis C virus (HCVAb)/ribonucleic acid of hepatitis C virus (HCV RNA), results indicating presence of antibodies to human immunodeficiency virus type 1/type 2 and serum activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and γ-glutamyl transpeptidase (GGT)] data of examined patients. In HBcAb positive patients, the test on presence of HBV DNA in serum was performed.

Results: Positive HBcAb were noticed in 19.5% (215 of 1105) patients with negative HBsAg treated with IHD. Occult HBV infection (positive HBV DNA testing) was

diagnosed in one (0.60%) of all HBcAb positive patients. HCVAAb positive patients made 11.5% of all examined patients ($p = 0.000$ in comparison to prevalence of HBcAb seropositivity). HBcAb positive patients ($n = 215$) differed from HBcAb negative patients ($n = 890$) with higher frequency of female gender (54.4% vs 42.0%, $p = 0.001$), greater percentage of people > 30 year old (99.1 % vs 95.8%, $p = 0.024$), longer duration of RRT (2.96; 0.03 – 28.9 years vs 2.10; 0.00 – 22.4 years, $p = 0.000$), more frequent history of acute hepatitis (12.6 % vs 2.5% $p = 0.000$), more frequent lack of full series of vaccination (22.3% vs 3.3%, $p = 0.000$), lower percentage of persons with developed HBsAb titer > 10 IU/l in response to vaccination (1.2% vs 74.7%, $p = 0.000$), a higher percentage of HCVAAb (22.3% vs 8.9%, $p = 0.000$) and HCV RNA (17.3% vs 5.8%, $p = 0.000$) positive patients and higher activity of AST (20.8 ± 15.9 IU/l vs 17.0 ± 10.3 IU/l, $p = 0.001$). Predictors of prevalence of HBcAb seropositivity were: a lack of effective vaccination against HBV (HBsAb titer < 10 UI/l) ($\beta = 0.592$, $p = 0.000$), duration of RRT ($\beta = 0.206$, $p = 0.000$), history of acute hepatitis ($\beta = 0.101$, $p = 0.000$) and increased activity of ALT ($\beta = 0.057$, $p = 0.037$).

Conclusions: The RRT patients are still under significant exposure on HBV, which results in formation of HBcAb and occasionally in occult HBV infection. A lack of effective vaccination against HBV is a main predictor of HBcAb positivity, which can be influenced by a revised vaccination strategy. A higher prevalence of HBcAb positivity may be expected in RRT patients with longer duration of RRT, female sex, age > 30 years, history of acute hepatitis and HCVAAb/HCV RNA positivity. Periodic determination of HBcAb in dialysis centers may be helpful in the evaluation of epidemiological status and risk for HBV infection, and useful in making a decision on commencement of more effective prophylactic measures.

Key words: antibodies to core antigen of hepatitis B virus, renal replacement therapy, intermittent hemodialysis, vaccination, gender, antibodies to hepatitis C virus

12. SPIS ZAMIESZCZONYCH TABEL I RYCIN

12.1. SPIS TABEL

Tabela I.

Dane demograficzne, kliniczne i laboratoryjne pacjentów leczonych powtarzaną hemodializą wykazujących ujemny wynik testu na obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B..... str. 26

Tabela II.

Różnice w występowaniu wyznaczników dodatnich przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B u mężczyzn i kobiet leczonych powtarzaną hemodializą str. 31

Tabela III.

Różnice w występowaniu wyznaczników dodatnich przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B wśród pacjentów leczonych powtarzaną hemodializą z dodatnimi przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C i ujemnymi przeciwciałami przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C str. 32

12.2. SPIS RYCIN

Ryc. 1.

Występowanie dodatniego testu na obecność kwasu dezoksyrybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV DNA, *deoxyribonucleic acid of hepatitis B*) wśród pacjentów z dodatnim antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B leczonych powtarzaną hemodializą (n = 30) str. 22

Ryc. 2.

Występowanie kombinacji markerów wirusowego zapalenia wątroby typu B wśród pacjentów leczonych powtarzaną hemodializą (n = 1135)..... str. 23

Ryc. 3.

Rozpowszechnienie występowania przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBcAb) i przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCVAb) wśród pacjentów z ujemnym antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B leczonych powtarzaną hemodializą (n = 1105)

..... str. 24

