

Zapalenie wątroby typu B u dzieci

Adam R. Davis, MD,*
Philip Rosenthal, MD†

Doktorzy Davis i Rosenthal deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych związanych z tym artykułem.

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać budowę wirusa zapalenia wątroby typu B i rolę jego poszczególnych białek.
2. Omówić drogi przenoszenia wirusa i metody identyfikacji grup ryzyka.
3. Zinterpretować wyniki badań przesiewowych w kierunku zapalenia wątroby typu B.
4. Opisać postacie kliniczne choroby i jej przebieg oraz powikłania przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
5. Wymienić metody leczenia zapalenia wątroby typu B i zidentyfikować chorych, którzy odniosą z nich największe korzyści.
6. Wymienić aktualne zalecenia dotyczące immunoprofilaktyki zapalenia wątroby typu B u dzieci i młodzieży.

Wprowadzenie

Jedna trzecia populacji kuli ziemskiej jest zakażona wirusem zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus, HBV), co powoduje, że globalna częstość występowania przewlekłego zapalenia wątroby, marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego jest bardzo duża. Mimo że wirus zakaża ludzi w każdym wieku, najcięższymi, potencjalnie śmiertelnymi powikłaniami zagrożone są przede wszystkim osoby zakażone w okresie okołoporodowym lub dziecięcym. Zarejestrowanie szczepionki przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B w 1982 roku było największym osiągnięciem klinicznym dotyczącym HBV i pozwoliło zmienić priorytet postępowania wobec tego patogenu z leczenia na zapobieganie. W poniższym artykule opisano epidemiologię zapalenia wątroby typu B, wirusa zapalenia wątroby typu B, wskaźniki serologiczne i objawy zakażenia HBV oraz sposoby zapobiegania zakażeniu i aktualne możliwości jego leczenia.

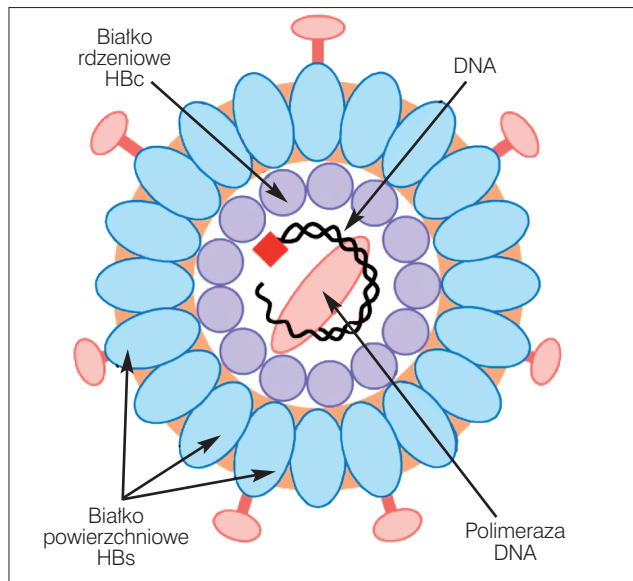
Wirus zapalenia wątroby typu B

HBV należy do rodziny hepadnavirusów. Nazwa rodziny pochodzi od hepatotropowej natury należących do niej wirusów i ich podwójnego genomu DNA. Jest to jedyny wirus z tej rodziny patogenny dla ludzi. Wirion HBV występuje w dwóch formach: jako pusta otoczka niemająca zdolności zakażenia i replikacji oraz jako kompletny wirion. Kompletny wirion zbudowany jest z otoczki zawierającej kapsyd, polimerazę DNA i wirusowe DNA (rycina). DNA wirusa zbudowane jest z 3200 par zasad i ma budowę pierścieniową. Hepadnavirusy są unikalne, ponieważ ich DNA jest częściowo dwuniciowe i częściowo jednoniciowe. DNA HBV zawiera cztery geny. Gen regionu P koduje polimerazę DNA, działającą również jako odwrotna transkryptaza. Region X koduje gen X zapalenia wątroby, który jest transkryptazem transkrypcji. Region S koduje antygen powierzchniowy zapalenia wątroby typu B (HBsAg). Region C koduje antygen rdzeniowy (HBcAg) i antygen e zapalenia wątroby typu B (HBeAg). HBcAg jest białkiem tworzącym nukleokapsyd zawierający wirusowe DNA. HBeAg, rozpuszczalny antygen wydzielniczy uznawany za antygen indukujący tolerancję immunologiczną, jest wykładnikiem intensywnej replikacji wirusa.

Polimeraza HBV pozbawiona jest funkcji korygowania, co doprowadziło do znacznej zmienności sekwencji par zasad w genomie wirusa. Generacyjna zmienność nukleotydów HBV 10 000 razy przekracza zmienność obserwowaną w DNA ludzkim. Substytucja doprowadziła do powstania wielu genotypów HBV. Genotyp definiuje się jako stabilne, zdolne do replikacji formy wirusa różniące się co najmniej w 8% sekwencją całego genomu i w co najmniej 4% sekwencją regionu S. Genotypom nadano nazwy według liter alfabetu od A do H. Każdy genotyp charakteryzuje inne rozmieszczenie geograficzne. W Stanach Zjednoczonych występuje wiele genotypów, których lokalizacja odpowiada heterogenności populacji.

*Clinical Fellow, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of California, San Francisco, Calif.

†Professor of Pediatrics and Surgery; Medical Director, Pediatric Liver Transplant Program; Director, Pediatric Hepatology, University of California, San Francisco, Calif.



RYCINA. Kompletny wirion zapalenia wątroby typu B.

Genotyp wirusa jest ściśle powiązany z pochodzeniem etnicznym i genotypem nosiciela.¹ Publikacji na temat klinicznego znaczenia różnych genotypów wirusa jest niewiele, wydaje się jednak, że genotyp wirusa wpływa na przebieg kliniczny zakażenia i determinuje odpowiedź na leczenie.

Epidemiologia

Wcześniej wspomniano, że niemal jedna trzecia populacji światowej, czyli 2 miliardy ludzi, była lub jest zakażona HBV. Szacuje się, że 350 milionów osób jest przewlekłymi nosicielami wirusa. Na skutek powikłań zakażenia HBV na świecie umiera rocznie milion osób. Częstość występowania zakażenia jest różna w różnych regionach geograficznych. Na obszarach endemicznych, czyli w Afryce, Europie Wschodniej, na Bliskim Wschodzie, w Azji Południowo-Wschodniej i Środkowej, na wyspach Oceanu Spokojnego oraz w dorzeczcu Amazonki nawet u 70% dorosłej populacji stwierdza się serologiczne markery przebytego zakażenia. Na tych obszarach większość ludzi ulega zakażeniu w okresie okołoporodowym lub we wczesnym dzieciństwie, u 8-15% osób zakażenie przechodzi w postać przewlekłą.

Częstość występowania zakażenia HBV w Stanach Zjednoczonych jest mniejsza od globalnej, ale również znaczna. Przed wprowadzeniem szczepień niemowląt rejestrowano rocznie 300 000 nowych zachorowań, z tego 24 000 – u niemowląt i dzieci. Według Third National Health and Nutrition Examination Survey, zrealizowanego w latach 1988-1994, oszacowano, że dla wszystkich mieszkańców Stanów Zjednoczonych ryzyko zakażenia HBV w ciągu całego życia wynosi 4,9%, a dla dzieci w wieku 6-19 lat 1,9%. Na podstawie wyników tego samego badania stwierdzono, że 4 na 1000 mieszkańców Stanów Zjednoczonych jest przewlekłe zakażonych HBV oraz że 4000-5000 zgonów rocznie może być następstwem

powikłań zakażenia HBV. Wskaźniki narażenia na zakażenie HBV są w Stanach Zjednoczonych różne dla różnych grup etnicznych i różnych narodowości. Szczególnie wysokie wartości charakteryzują Afroamerykanów, imigrantów z Azji oraz rodowitych mieszkańców Alaski. W Stanach Zjednoczonych przed wprowadzeniem szczepień ochronnych 50% dzieci do 10 roku życia zakażonych HBV stanowili Amerykanie pochodzenia azjatyckiego.²

Wirus zapalenia wątroby typu B jest obecny w różnym stężeniu w większości płynów ustrojowych zakażonej osoby, a największe stężenia stwierdza się w surowicy. Do zakażenia dochodzi na skutek kontaktu płynów ustrojowych zakażonej osoby ze skórą lub błonami śluzowymi osoby narażonej. Człowiek jest jedynym rezerwuarem HBV. Najczęstsze drogi przenoszenia zakażenia to: kontakt preparatów krwiopochodnych z uszkodzoną skórą, kontakty seksualne i wewnątrzrodowe lub okołoporodowe przeniesienie zakażenia z matki na dziecko (zakażenie wertykalne). Zakażenie przez skórę jest możliwe na drodze trzech mechanizmów: korzystania ze wspólnych igieł do wstrzyknięć, narażenia zawodowego oraz, zasadniczo przed erą badań przesiewowych, przez transfuzję preparatów krwiopochodnych. Obecnie ryzyko zakażenia HBV przez transfuzję preparatów krwiopochodnych szacuje się na 1/60 000-200 000 przetoczeń.³ Ryzyko istnieje nadal, ponieważ zdarza się, że u niedawno zakażonego dawcy do chwili badania przesiewowego nie rozwinęła się odpowiedź serologiczna. Rzadziej zdarza się, że do zakażenia dochodzi na skutek kontaktu z osobami szczególnie zakaźnymi w warunkach domowych lub przez bliski kontakt bezpośredni innych ludzi z takimi osobami oraz na drodze transmisji wertykalnej. Warunkiem zakażenia osoby, z którą się przebywa, jest prawdopodobnie przerwanie bariery ochronnej, czyli zadrapanie lub inne uszkodzenie skóry. Do transmisji wertykalnej może dojść wtedy, gdy matka choruje na zapalenie wątroby typu B. Ryzyko zakażenia wzrasta, gdy matka jest nosicielem HBe-Ag, którego obecność świadczy o wysokim stężeniu wirusa we krwi krążącej. Zakażenie wewnątrzmaciczne zdarza się rzadko i jest przyczyną zaledwie 2% zakażeń wertykalnych, nie można mu jednak zapobiec, stosując immunoprofilaktykę poporodową. Dziewięćdziesiąt osiem procent przypadków zakażeń wertykalnych stanowią zakażenia okołoporodowe, którym można zapobiegać, stosując immunoprofilaktykę poporodową. Nie wykazano, aby karmienie naturalne stanowiło drogę zakażenia HBV. Około 20-30% chorych zakażonych HBV nie należy do żadnej z grup ryzyka. HBV nie przenosi się drogą fekalno-oralną.

Od czasu wprowadzenia obowiązkowych szczepień ochronnych epidemiologia zakażeń HBV gwałtownie się zmieniła. Najnowsze trendy omówiono w części poświęconej immunoprofilaktyce.

Serologiczne markery zakażenia

Poznanie roli poszczególnych markerów serologicznych zapalenia wątroby typu B ma podstawowe znaczenie dla zrozumienia fizjologii i przebiegu choroby. W surowicy można

TABELA 1. Diagnostyczne znaczenie markerów zakażenia HBV

Antygen lub przeciwciała anti-HBV	Interpretacja
Antygen powierzchniowy (HBsAg)	Ostre lub przewlekłe zakażenie
Przeciwciała przeciwko HBsAg (anti-HBs)	Odporność po przebytych zakażeniu HBV lub poszczepienna
Antygen HBe (HBeAg)	Wskazuje na intensywne replikację wirusa i zwiększoną zakaźność
Przeciwciała przeciwko HBeAg (anti-HBe)	Wskazuje na zmniejszone powielanie i zmniejszoną zakaźność
Przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu (anti-HBc)	Stan po ekspozycji na HBV (ostre, przewlekłe lub przebyte zakażenie)

badac antygeny, przeciwciała i obecność samego wirusa. Najczęściej ocenia się antygeny HBs i HBe oraz przeciwciała anti-HBs, anti-HBc i anti-HBe. W tabeli 1 przedstawiono znaczenie poszczególnych serologicznych wykładników zakażenia, a w tabeli 2 interpretację kliniczną poszczególnych konfiguracji wyników. Ponieważ najważniejszym składnikiem szczepionki jest rekombinowany antygen HBs, jeśli badanie przesiewowe zostanie wykonane w ciągu 14 dni od zaszczepienia, obecny we krwi antygen HBs może pochodzić ze szczepionki.

Przebieg kliniczny

Chociaż nazwa choroby wywodzi się od wpływu wirusa na wątrobę, zakażenie HBV jest chorobą ogólnoustrojową, upośledzającą czynność wielu narządów. Do rzadkich, pozawątrobowych postaci zakażenia HBV zalicza się guzkowe zapalenie tętnic, błoniasto-proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Częściej zdarza się, że chorzy na ostre zapalenie wątroby typu B cierpią na bóle stawów, a nawet na ewidentne zapalenie stawów. Wątrobowe objawy ostrego zakażenia może poprzedzać rumieniowa lub pokrzywkowa wysypka. Wszystkie powyższe dolegliwości są zależne od tworzenia kompleksów immunologicznych i ustępują pod wpływem leczenia stosowanego w celu zwalczania wątrobowych objawów zakażenia HBV.

Sam wirus zasadniczo nie jest cytopatogeny. Zniszczenie komórek i rozwój większości objawów klinicznych jest następstwem reakcji immunologicznej organizmu gospodarza na obecność wirusa. Również interakcja między wi-

rusem a układem immunologicznym gospodarza determinuje przebieg choroby: ostry lub przewlekły.

Wątrobowe objawy choroby są zróżnicowane. Zakażenie HBV może przebiegać jako ostre samoograniczające zapalenie wątroby, nadostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość lub, rzadko, rak wątrobowokomórkowy. Okres inkubacji wynosi od 2 do 6 miesięcy, co powoduje, że zdarza się wyjątkowo rzadko, aby HBV był przyczyną cholestazy noworodkowej, jeśli nawet dziecko uległo zakażeniu od matki.

Ostre samoograniczające zapalenie wątroby charakteryzuje wzrost aktywności transaminaz i ustąpienie zakażenia w ciągu 6 miesięcy, co potwierdza serokonwersja przeciwciał przeciwko powierzchniowemu antygenowi wirusa (HBsAg). Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych ostremu zapaleniu wątroby towarzyszą w większości przypadków objawy kliniczne. Stosunkowo mała grupa zakażonych nie wykazuje objawów i nie ma żółtaczki. Ostremu zapaleniu wątroby mogą towarzyszyć różne kombinacje następujących objawów: nudności, gorączka, ból brzucha, żółtaczka, osłabienie i ogólne złe samopoczucie. Obraz kliniczny często jest nieswoisty i zdarza się, że choroba nie jest rozpoznawana. Niewielki odsetek zakażonych nie ma żadnych dolegliwości. Późne następstwa ostrego zapalenia wątroby typu B występują rzadko.

Nadostre zapalenie wątroby definiuje się jako ostre zapalenie wątroby z towarzyszącymi zaburzeniami psychicznymi związanymi z encefalopatią wątrobową. Nadostre zapalenie wątroby występuje rzadko, ale potencjalnie jest śmiertelne. Wśród pacjentów niepoddanych transplantacji wątroby

TABELA 2. Interpretacja wykładników serologicznych zakażenia HBV

Marker serologiczny				Interpretacja
HBsAg	Całkowite anti-HBc	Anti-HBc IgM	Anti-HBs	
-	-	-	-	Brak zakażenia i odporności
-	-	-	+	Odporność poszczepienna (jeśli stężenie anti-HBs ≥ 10 mIU/ml lub podano immunoglobulinę anti-HBs)
-	+	-	+	Odporność po przebyciu zakażenia HBV
+	+	+	-	Ostre zapalenie wątroby typu B
+	+	-	-	Przewlekłe zakażenie HBV

HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, HBsAg – powierzchniowy antygen HBV, anti-HBc – przeciwciała przeciwko rdzeniowemu antygenowi HBV, anti-HBs – przeciwciała przeciwko powierzchniowemu antygenowi HBV

śmiertelność wynosi 55-70%, a po transplantacji 30-50%. U pacjentów, którzy przeżyją, zwykle nie stwierdza się późnych powikłań. U dzieci nadostre zapalenie wątroby występuje najczęściej we wczesnym dzieciństwie, ale całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia wątroby o ostrym przebiegu u najmłodszych dzieci jest małe. Prawdopodobieństwo ostrego przebiegu choroby jest proporcjonalne do wieku, w którym chory zostanie zakażony. Zakażenie nabyte w okresie okołoporodowym przebiega niemal zawsze bezobjawowo, a w wieku 1-5 lat prawdopodobieństwo ostrego przebiegu choroby wynosi 5-15%. U dzieci powyżej 5 roku życia i u dorosłych 33-50% przypadków zakażeń HBV przebiega jako ostre zapalenie wątroby.⁴

Przewlekłe zapalenie wątroby definiuje się jako utrzymywanie się HBsAg w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy lub obecność HBsAg u pacjenta, u którego nie występują przeciwciała anti-HBc w klasie IgM. Im młodszy pacjent zostanie zakażony HBV, tym większe prawdopodobieństwo przewlekłego przebiegu choroby. Przewlekłe zakażenie występuje u 90% zakażonych niemowląt, u 25-50% dzieci zakażonych w wieku 1-5 lat i tylko u 6-10% zakażonych powyżej 5 roku życia. Młody układ immunologiczny wykazuje większą tolerancję dla HBV niż dojrzały. Większa tolerancja układu immunologicznego umożliwia przejście zakażenia w stan przewlekły, podczas gdy silniejsza odpowiedź dojrzałego układu immunologicznego częściej prowadzi do ostrego zapalenia wątroby i eliminacji wirusa.

U dzieci przewlekłe zapalenie wątroby przebiega najczęściej bezobjawowo i nie ma żadnego lub tylko niewielki wpływ na ich wzrost i rozwój. Aktywność transaminaz w surowicy jest zwykle prawidłowa, chociaż w każdej chwili może wzrosnąć, czemu w większości przypadków nie towarzyszy żółtaczka. W przeszłości stan przewlekłego zakażenia bez towarzyszących objawów klinicznych i laboratoryjnych nazywano nosicielstwem. Obecnie zrezygnowano z tego określenia, ponieważ dotyczy to osób, u których może dojść do uszkodzenia wątroby potwierdzonego badaniem histopatologicznym.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B przebiega zwykle w trzech fazach: tolerancji immunologicznej, eliminacji immunologicznej i końcowej (rezydualnej). Fazę początkową charakteryzuje stan tolerancji immunologicznej dla antygenów wirusa. W tym okresie nie rozwija się zapalenie wątroby, a aktywność aminotransferaz w surowicy jest prawidłowa. Stężenie cząstek HBV jest bardzo duże i w surowicy stwierdza się HBeAg.

Organizm rozwija stopniowo odpowiedź immunologiczną przeciwko wirusowi i rozpoczyna się faza eliminacji immunologicznej. Tę fazę charakteryzuje zapalenie wątroby, maleje wtedy stężenie wirusa we krwi krążącej. Nasilenie stanu zapalnego wątroby jest zmienne. Trwający proces zapalny uszkadza wątrobę, przy czym czas trwania tej fazy warunkuje częściowo rozwój późnych powikłań, między innymi marskość wątroby.

Utrzymująca się odpowiedź immunologiczna może prowadzić do samoistnej serokonwersji anti-HBe, oznaczają-

cej przejście w fazę rezydualną. Znamienne wzrost aktywności aminotransferaz zapowiada serokonwersję anti-HBe w ciągu kolejnych 1-3 lat. Gdy pojawią się przeciwciała anti-HBe, HBeAg zanika, stężenie HBV we krwi krążącej maleje i wirus praktycznie przestaje być wykrywalny. Normalizuje się aktywność aminotransferaz w surowicy, a w badaniu histopatologicznym obserwuje się ustępowanie stanu zapalnego. Choroba może w tej fazie nawrócić.

U niewielkiego odsetka zakażonych pojawiają się przeciwciała anti-HBs. Po usunięciu z krwi HBsAg pacjent staje się odporny na zakażenie i, jeśli nie dojdzie do immunosupresji, jest mało prawdopodobne, aby choroba nadal postępowała. W takich przypadkach progresja zdarza się rzadko i dotyczy mniej niż 1% chorych rocznie.

Marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy rozwijają się u mniej niż 25% dzieci z przewlekłym zakażeniem HBV. Czynniki wpływającymi na rozwój powikłań są: rasa pacjenta, genotyp wirusa, nadużywanie alkoholu, równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D, równoczesne zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu A.

Leczenie

Obecnie dostępne metody terapeutyczne nie umożliwiają eradykacji wirusa. Celem leczenia jest osiągnięcie długotrwałej remisji, definiowanej jako brak wykrywalnego HBV w surowicy lub eliminacja HBeAg. U dorosłych uzyskanie remisji zmniejsza śmiertelność z powodu marskości i raka wątrobowokomórkowego.

W leczeniu zakażenia HBV stosuje się dwie grupy leków: interferon oraz nukleotydydowe lub nukleozydowe leki przeciwwirusowe. Interferon jest dostępny jako zwykły interferon lub interferon pegylowany. Pegylacja cząsteczki interferonu pozwala na jego dawkowanie raz w tygodniu. Zwykły interferon musi być podawany trzy razy w tygodniu. W Stanach Zjednoczonych Food and Drug Administration zarejestrowała do stosowania u dzieci z przewlekłym zakażeniem HBV interferon α -2b oraz jeden z czterech nukleotydydów/nukleozydów przeciwwirusowych stosowanych w zakażeniu HBV – lamiwudynę, adefowir, entekawir i emtricytabinę).

Interferon pobudza układ odpornościowy do intensyfikacji odpowiedzi przeciwwirusowej i jest najskuteczniejszy u chorych, u których już nastąpiła odpowiedź immunologiczna przeciwko wirusowi. Interferon zarezerwowany jest do stosowania u dzieci, u których aktywność aminotransferaz co najmniej dwukrotnie przekracza normę. Gdy spełnione są powyższe kryteria, interferon umożliwia eliminację HBeAg o 20-40% skuteczniej niż placebo. Lek stosuje się zwykle przez 6 miesięcy, ale w zależności od odpowiedzi na leczenie i genotypu wirusa można je wydłużyć do roku. Wadami intrferonu są, między innymi, konieczność przyjmowania leku we wstrzyknięciach trzy razy w tygodniu, duży koszt, występujące w początkowym okresie objawy grypopodobne i, obserwowane sporadycznie, zaburzenia zachowania.

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydu, który wchodzi w interakcję z odwrotną transkryptazą HBV. Lamiwudyna znacznie zmniejsza stężenie wirusa, ale jej skuteczność jako induktora remisji jest niewielka. Wykazano, że najskuteczniejsza jest wtedy, gdy aktywność aminotransferaz jest zwiększona, a stężenie DNA wirusa małe. Po przerwaniu leczenia stężenie wirusa wzrasta zwykle do wartości wyjściowej. W szeroko zakrojonym badaniu wykazano, że po roku remisję osiąga 26% dzieci leczonych i 13% z grupy kontrolnej. Po przedłużeniu terapii do 3 lat skuteczność leczenia jest podobna, ale zwiększa się częstość rozwoju szczepów opornych (mutanty YMDD). Lamiwudynę podaje się doustnie raz na dobę. Jest ona zwykle dobrze tolerowana przez dzieci.

Ponieważ oba zarejestrowane leki są najskuteczniejsze u chorych, u których aktywność aminotransferaz jest zwiększona, leczenie zarezerwowane jest dla osób, u których udokumentowano przewlekłe zakażenie HBV (utrzymujący się przez co najmniej 6 miesięcy dodatni wynik badania na obecność HBsAg) i przez co najmniej 3 miesiące utrzymujący się na poziomie 2-krotnie przekraczającym normę aktywność aminotransferazy alaninowej.

Obecnie trwa badanie kliniczne z udziałem dzieci z przewlekłym zakażeniem HBV oceniające adefowir. U dorosłych adefowir podaje się jako dodatkowy lek chorym, u których

wykryto szczepy oporne na lamiwudynę. U dorosłych z przewlekłym zakażeniem HBV skuteczność leczenia skojarzonego pegylowanym interferonem i lamiwudyną jest podobna do leczenia samym interferonem. Dalsze badania wyjaśniają, czy skuteczność leczenia skojarzonego u dzieci jest w przypadku przewlekłego zakażenia HBV większa.

Ponieważ u większości zakażonych dzieci aktywność aminotransferaz nie jest zwiększona, wydaje się, że aktualnie dostępne metody leczenia prawdopodobnie nie będą u nich skuteczne. Istnieje nadzieja, że powstaną nowe leki, które pomogą chorym z utrzymującą się tolerancją na wirusa. Celem jest całkowita eliminacja wirusa, zanim rozwiną się zmiany zapalne.

Chorych z przewlekłym zakażeniem HBV należy szczepić przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A. Należy również włączać ich do programu badań przesiewowych w kierunku raka wątrobowokomórkowego, monitorując aktywność aminotransferaz, stężenie α -fetoproteiny i obraz ultrasonograficzny wątroby. Nie określono, w jakich odstępach czasu powinny być przeprowadzane badania przesiewowe, ale należy pamiętać, że raka wątrobowokomórkowego spowodowanego zakażeniem HBV opisywano nawet u bardzo małych dzieci. W ośrodku, w którym pracujemy, badanie ultrasonograficzne wykonywane jest raz w roku, a stężenie α -fetoproteiny oznaczane co 6 miesięcy.

TABELA 3. Schematy szczepień dzieci w zależności od statusu HBsAg matki w chwili porodu^{1,2}

Status HBsAg matki	Szczepionka jednoantygenowa		Szczepionka jednoantygenowa lub skojarzona	
	Dawka	Wiek	Dawka	Wiek
Dodatni	1 ³	Po urodzeniu (≤ 12 h)	1 ³	Po urodzeniu (≤ 12 h)
	Immunoglobulina anty-HBs ⁴	Po urodzeniu (≤ 12 h)	Immunoglobulina anty-HBs ⁴	Po urodzeniu (≤ 12 h)
	2	1-2 mies.	2	2 mies.
	3 ⁵	6 mies.	3 ⁵	4 mies.
Nieznany ⁶	2	1-2 mies.	4 ⁵	6 mies. (Pediatrix) lub 12-15 mies. (Comvax)
	3 ⁵	6 mies.	1 ³	Po urodzeniu (≤ 12 h)
	2	1-2 mies.	2	2 mies.
	3 ⁵	6 mies.	3 ⁵	4 mies.
Ujemny	4 ⁵	6 mies.	4 ⁵	6 mies. (Pediatrix) lub 12-15 mies. (Comvax)
	1 ^{3,7}	Po urodzeniu (przed wypisaniem)	1 ^{3,7}	Po urodzeniu (przed wypisaniem)
	2	1-2 mies.	2	2 mies.
	3 ⁵	6 mies.	3 ⁵	4 mies.
			4 ⁵	6 mies. (Pediatrix) lub 12-15 mies. (Comvax)

¹Centers 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). Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep. 2005;54(RR-16):1-23.

²Zalecenia dotyczące noworodków o masie < 2000 g – patrz tabela 5.

³Jako pierwszą dawkę należy podać Recombivax HB lub Engerix B. Comvax i Pediatrix nie mogą być stosowane przed ukończeniem 6 tyg. życia.

⁴Immunoglobulinę anty-HBs (0,5 ml) podaje się domięśniowo w inną okolicę ciała niż szczepionkę.

⁵Ostatnia dawka cyklu szczepień nie powinna być podawana przed ukończeniem 24 tyg. życia (164 dnia).

⁶Kobiety powinny mieć możliwie szybko po przyjęciu do porodu pobraną krew w celu oznaczenia HBsAg. Jeśli stwierdzono, że matka jest HBsAg dodatnia, noworodkowi należy możliwie szybko, nie później niż w 7 dobie życia, podać immunoglobulinę anty-HBs.

⁷Wyjątkowo, u dzieci ważących ≥ 2000 g, których matki są HBsAg ujemne, pierwszą dawkę można opóźnić, pod warunkiem, że w dokumentacji medycznej pacjenta znajduje się pisemna decyzja lekarza o odroczeniu szczepienia i kopia ujemnego wyniku badania HBsAg matki.

Immunoprofilaktyka

Istnieją dwie metody immunoprofilaktyki: swoista immunoglobulina anti-HBV (immunoglobulina anti-HBs) oraz szczepienia przeciwko HBV.

Immunoglobulinę anti-HBs uzyskuje się z osocza „hiperimmunizowanych” dawców. Immunoglobulina anti-HBs o standardowym stężeniu ze względu na zbyt niskie miano przeciwciał może nie zapobiec przeniesieniu zakażenia HBV. W związku z tym w profilaktyce stosuje się immunoglobulinę o wysokim mianie anti-HBs.

Szczepionki dostępne w Stanach Zjednoczonych zawierają rekombinowany HBsAg. W niektórych krajach nadal stosuje się szczepionki uzyskiwane z osocza. W szczepionkach rekombinowanych stężenie HBsAg wynosi 10-40 µg/ml. W Stanach Zjednoczonych szczepionki przeznaczone dla dzieci nie zawierają timerosalu. Producenci zalecają wprawdzie stosowanie tej samej marki szczepionki w całym cyklu szczepień danego pacjenta, ale jeśli jest to konieczne, dopuszcza się zmianę preparatu. Szczepionkę podaje się domięśniowo. Skuteczność zapobiegania zakażeniu HBV wynosi 90-95%. Wykazano, że odporność utrzymuje się przez ponad 15 lat.³ Nie zaleca się dawek przypominających i oceny miana przeciwciał u zaszczepionych osób z grup standardowego ryzyka.

Rzadko obserwuje się objawy poszczepienne, najczęściej jest to ból w miejscu wstrzyknięcia. U 1-6% zaszczepionych występuje gorączka przekraczająca 37,7°C. Ciężkim powikłaniem jest anafilaksja, występująca u 1/600 000 zaszczepionych.

Zarejestrowanie szczepionki przeciwko HBV w 1982 roku umożliwiło zapobieganie przeniesieniu HBV i spowodowało, że realne stało się osiągnięcie celu, jakim jest eradykacja HBV. Tajwan był pierwszym krajem, w którym wprowadzono program szczepień przeciwko HBV i w którym udokumentowano znaczne zmniejszenie częstości zakażeń HBV i występowania raka wątrobowokomórkowego u dzieci. Jest to pierwsza szczepionka o udowodnionym działaniu zapobiegającym rozwojowi nowotworu.

Celem Centers for Disease Control and Prevention (CDC) jest wyeliminowanie zakażeń HBV w Stanach Zjednoczonych. Do tej pory określono cztery elementy skutecznego programu szczepień: 1) szczepienie wszystkich noworodków tuż po urodzeniu, 2) zapobieganie okołoporodowemu przeniesieniu zakażenia HBV przez rutynowe badanie przesiewowe wszystkich ciężarnych i prawidłowe szczepienie dzieci matek HBsAg dodatnich oraz dzieci o nieznanym statusie HBsAg, 3) rutynowe szczepienie nieszczepionych wcześniej dzieci i młodzieży, 4) szczepienie nieuodpornionych dorosłych z grup ryzyka.⁵

Zaleca się, aby powszechne szczepienia wszystkich dzieci rozpocząć na oddziałach położniczym tuż po urodzeniu. Warunkiem dużej wykonalności szczepień jest wprowadzenie w szpitalach położniczych procedur uwzględniających między innymi uodpornienie przeciwko HBV wszystkich stabilnych klinicznie noworodków ważących co najmniej 2000 g, u których lekarz nie odracza

TABELA 4. Schematy szczepień przeciwko HBV u dzieci, nastolatków i dorosłych^{1,2}

Wiek	Schemat
Dzieci (1-10 lat)	0, 1 i 6 mies. ³
	0, 2 i 4 mies. ³
	0, 1, 2 i 12 mies. ^{3,4}
Nastolatki (11-19 lat)	0, 1 i 6 mies. ³
	0, 1 i 4 mies. ³
	0, 2 i 4 mies. ³
	0, 12 i 24 mies. ³
	0 i 4-6 mies. ^{5,6}
Dorośli (≥20 lat)	0, 1, 2, i 12 mies. ^{5,6}
	0, 1 i 6 mies. ^{6,7}
	0, 1 i 4 mies. ⁶
	0, 2 i 4 mies. ⁶
	0, 1, 2 i 12 mies. ^{5,6}

¹Centers 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). Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep. 2005;54(RR-16):1-23.

²Dzieci, nastolatki i dorośli mogą być szczepieni według każdego schematu z uwzględnieniem podanych zastrzeżeń. Wybór schematu powinien uwzględniać możliwość jego zrealizowania w przypadku konkretnego pacjenta.

³Dawka dla dzieci/nastolatków

⁴Czterodawkowy schemat podawania Enderix B jest zarejestrowany dla wszystkich grup wiekowych.

⁵Dwudawkowy schemat podawania Recombivax-HB w dawce dla dorosłych (10 g) zarejestrowany jest dla nastolatków w wieku 11-15 lat. Schemat szczepień nastolatka w wieku >15 lat, który ma otrzymać 2 dawki szczepionki, należy zmienić na 3-dawkowy, przy czym dawki 2 i 3 powinny być dawkami dla dzieci i należy je podać w odpowiednim odstępie czasu.

⁶Dawka dla dorosłych.

⁷Twinrix można podawać u osób ≥18 roku życia według schematu 0, 1, 6 mies.

szczepienia, a w dokumentacji matki znajduje się ujemny wynik badania na obecność HBsAg. Cykl szczepień w tej grupie dzieci uwzględnia dwie lub trzy dalsze dawki szczepionki podane w ciągu kolejnych 4-12 miesięcy (dokładne zalecenia zamieszczono w tab. 3). U nieszczepionych dzieci i nastolatków uodpornienie należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe. W zależności od wieku zaleca się różne równoważne schematy szczepień (tab. 4).

Noworodki matek HBsAg dodatnich powinny otrzymać pierwszą dawkę szczepionki w ciągu 12 h po urodzeniu. Równocześnie w inne miejsce ciała należy im podać immunoglobulinę anti-HBs. Nawet przed wprowadzeniem programów szczepień przeciwko HBV nie opisywano przypadków przeniesienia HBV podczas karmienia piersią. Również w dwóch szeroko zakrojonych badaniach nie wykazano, aby karmienie piersią zwiększało prawdopodobieństwo zakażenia dzieci. CDC zaleca w związku z tym, aby nie opóźniać rozpoczęcia karmienia piersią.

TABELA 5. Schematy szczepienia noworodków i niemowląt przeciwko HBV w zależności od masy urodzeniowej^{1,2}

Status HBsAg matki	Dziecko >2000 g	Dziecko <2000 g
HBsAg dodatni	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienie przeciwko HBV + immunoglobulina anti-HBs (w pierwszych 12 h życia) • Kontynuacja szczepień od 1-2 miesiąca życia zgodnie ze schematem zalecanym dla dzieci matek HBsAg dodatnich • Badanie anti-HBs i HBsAg po zakończeniu cyklu szczepień³ • Dzieci HBsAg ujemne, u których stężenie anti-HBs wynosi ≥ 10 mIU/ml są chronione przed zakażeniem i nie wymagają żadnej dodatkowej ochrony farmakologicznej • Dzieci HBsAg ujemne, u których stężenie anti-HBs wynosi < 10 mIU/ml, należy zaszczyć 3 dawkami szczepionki w odstępach 2-miesięcznych i ponownie zbadać • Dzieci HBsAg dodatnie należy objąć właściwą opieką medyczną, z uwzględnieniem badań w kierunku przewlekłych chorób wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienie przeciwko HBV + immunoglobulina anti-HBs (w pierwszych 12 h życia) • Kontynuacja szczepień od 1-2 miesiąca życia zgodnie ze schematem zalecanym dla dzieci matek HBsAg dodatnich • Szczepienie 4 dawkami szczepionki; dawki podanej po urodzeniu nie wlicza się do cyklu szczepień • Badanie anti-HBs i HBsAg po zakończeniu cyklu szczepień³ • Dzieci HBsAg ujemne, u których stężenie anti-HBs wynosi ≥ 10 mIU/ml, są chronione przed zakażeniem i nie wymagają żadnej dodatkowej ochrony farmakologicznej • Dzieci HBsAg ujemne, u których stężenie anti-HBs wynosi < 10 mIU/ml, należy zaszczyć 3 dawkami szczepionki w odstępach 2-miesięcznych i ponownie zbadać • Dzieci HBsAg dodatnie należy objąć właściwą opieką medyczną, z uwzględnieniem badań w kierunku przewlekłych chorób wątroby
Nieznany status HBsAg	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie HBsAg u matki tuż po porodzie • Szczepienie przeciwko HBV (w pierwszych 12 h życia) • Podanie immunoglobuliny anti-HBs (do 7 dnia życia), jeśli wynik HBsAg matki jest dodatni • Kontynuacja szczepień, poczynając od 1-2 miesiąca życia zgodnie ze schematem zalecanym dla dzieci w zależności od statusu HBsAg matki 	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie HBsAg u matki tuż po porodzie • Szczepienie przeciwko HBV (w pierwszych 12 h życia) • Jeśli wynik badania HBsAg u matki jest dodatni lub do 12 h po porodzie jest nieznany, dziecku należy podać immunoglobulinę anti-HBs • Kontynuacja szczepień, poczynając od 1-2 miesiąca życia zgodnie ze schematem zalecanym dla dzieci w zależności od statusu HBsAg matki • Szczepienie 4 dawkami szczepionki, dawki podanej po urodzeniu nie wlicza się do cyklu szczepień
HBsAg ujemny	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienie przeciwko HBV tuż po urodzeniu⁴ • Kontynuacja szczepień od 1-2 miesiąca życia • Nie ma konieczności kontrolnego badania anti-HBs i HBsAg 	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszą dawkę szczepionki przeciwko HBV należy podać do 30 dnia życia, gdy stan dziecka ustabilizuje się lub przed 30 dniem życia w dniu wypisu ze szpitala • Kontynuacja szczepień od 1-2 miesiąca życia • Nie ma konieczności kontrolnego badania anti-HBs i HBsAg

HBsAg — antygen powierzchniowy HBV, anti-HBs — przeciwciała przeciwko antygenowi powierzchniowemu HBV.

¹Przedruk za zgodą American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2006.

²Skrajnie młody wiek płodowy i skrajnie mała masa urodzeniowa nie wpływają obecnie na terminy podawania szczepionki przeciwko HBV.

³Należy zbadać między 9 a 18 miesiącem życia, zwykle odpowiada to kolejnej wizycie kontrolnej po zakończeniu pierwszej serii szczepień. Należy korzystać z metod laboratoryjnych umożliwiających stwierdzenie, czy uzyskano ochronne stężenie anti-HBs (≥ 10 mIU/ml).

⁴W przypadku dzieci ważących ≥ 2000 g, których matki są HBsAg ujemne, pierwszą dawkę można opóźnić do czasu wypisania dziecka ze szpitala, pod warunkiem, że w dokumentacji medycznej znajduje się pisemna decyzja lekarza o odroczeniu szczepienia i kopia ujemnego wyniku badania HBsAg matki.

Nie ma konieczności zakończenia immunoprofilaktyki przed rozpoczęciem karmienia piersią.

Noworodki urodzone przez matki o nieznanym statusie HBsAg, ważące co najmniej 2000 g, powinny być zaszczone w ciągu pierwszych 12 h po urodzeniu, a u ich ma-

tek należy oznaczyć HBsAg. Jeśli do 7 dnia życia nie znamy wyniku badania matki, dziecku należy podać immunoglobulinę anti-HBs. W wielu ośrodkach, jeśli status HBsAg matki jest nieznany, immunoglobulinę anti-HBs podaje się wcześniej. W naszym szpitalu podanie immunoglobuliny

TABELA 6. Zalecenia dotyczące profilaktyki poekspozycyjnej u osób nieszczepionych przeciwko HBV¹

Rodzaj narażenia	Immunoprofilaktyka ²
Kontakt z osobą zakażoną w warunkach domowych	Pełna seria szczepień przeciwko HBV
Ewidentny kontakt ze źródłem HBsAg dodatnim <ul style="list-style-type: none"> • Kontakt przez skórę (np. ugryzienie, zakłucie igłą) lub przez błony śluzowe z krwią HBsAg dodatnią lub z płynami ustrojowymi zawierającymi krew HBsAg dodatnią • Kontakt płciowy lub korzystanie ze wspólnej igły z osobą HBsAg dodatnią • Ofiara gwałtu/wykorzystywania seksualnego, gdy sprawca jest HBsAg dodatni 	Rozpoczęcie szczepień przeciwko HBV + immunoglobulina anti-HBs, pełna seria szczepień
Ewidentny kontakt ze źródłem o nieznanym statusie HBsAg <ul style="list-style-type: none"> • Kontakt przez skórę (np. ugryzienie, zakłucie igłą) lub przez błony śluzowe z krwią lub z płynami ustrojowymi zawierającymi krew o nieznanym statusie HBsAg • Ofiara gwałtu/wykorzystywania seksualnego, gdy status HBsAg sprawcy jest nieznanym 	Pełna seria szczepień przeciwko HBV
HBsAg – antygen powierzchniowy HBV, anti-HBs – przeciwciała przeciwko antygenowi powierzchniowemu HBV.	
¹ Przedruk za zgodą American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2006.	
² Immunoprofilaktykę należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 24 h od ekspozycji. Tylko w nielicznych badaniach określano maksymalny czas, jaki może upłynąć od ekspozycji do skutecznej immunoprofilaktyki, jest mało prawdopodobne, aby po ekspozycji przez skórę czas ten przekraczał 7 dni, a po kontakcie płciowym 14 dni.	

anty-HBs odracza się maksymalnie do 48 godziny po urodzeniu. Dzieci ważące w chwili urodzenia mniej niż 2000 g, urodzone przez matki HBsAg ujemne, należy zaszczepić przeciwko HBV w ciągu pierwszych 30 dni życia, przed wypisaniem ze szpitala. Dzieci ważące mniej niż 2000 g, których matki są HBsAg dodatnie, powinny otrzymać w ciągu pierwszych 12 h po urodzeniu zarówno immunoglobulinę anti-HBs, jak i szczepienie przeciwko HBV. W razie braku wyniku badania matki te dzieci powinny w ciągu pierwszych 12 h po urodzeniu otrzymać immunoglobulinę anti-HBs, a wstępna dawka szczepionki nie powinna być wliczana do cyklu uodpornienia przeciwko HBV (tab. 5).

Kontrolne oznaczenie stężenia przeciwciał po zakończeniu cyklu szczepień zaleca się u osób z następujących grup zwiększonego ryzyka: 1) zakażonych HIV, 2) narażonych zawodowo (m.in. pracownicy placówek opieki zdrowotnej, prostytutki), 3) z zaburzeniami odporności narażonych na kontakt z HBV, 4) dializowanych, 5) utrzymujących stałe kontakty płciowe z osobami HBsAg dodatnimi oraz 6) dzieci urodzonych przez matki HBsAg dodatnie. Za wystarczające uznaje się stężenie anti-HBs co najmniej 10 mIU/ml. Osoby, które słabo odpowiedziały na szczepienia (stężenie anti-HBs <10 mIU/ml, ale >5 mIU/ml), powinny otrzymać dawkę przypominającą i po miesiącu należy u nich ponownie oznaczyć stężenie anti-HBs. Osoby, które nie odpowiedziały na szczepienia, powinny otrzymać kolejny, trójdawkowy cykl szczepień, przy czym można rozważyć zastosowanie szczepionki innego producenta. Prawdopodobieństwo, że pacjenci, którzy nie zareagowali na drugi cykl szczepień, zareagują na kolejne dawki, jest niewielkie.³

Inne sytuacje szczególne i odnoszące się do pozostałych grup zwiększonego ryzyka, między innymi mieszkańców

domów opieki, więźniów i osób odbywających liczne podróże międzynarodowe, wykraczają poza ramy niniejszego opracowania. Zainteresowanych odsyłamy do zaleceń CDC^{5,6} i zamieszczonych w Red Book³ zaleceń American Academy of Pediatrics.

Osoby nieudpornione w razie kontaktu z płynami ustrojowymi zawierającymi HBV są narażone na zakażenie HBV. Prawdopodobieństwo serokonwersji i zachorowania można zmniejszyć, stosując immunoprofilaktykę poekspozycyjną. W tabeli 6 przedstawiono zalecenia dotyczące immunoprofilaktyki poekspozycyjnej u osób nieudpornionych. Optymalnie immunoprofilaktykę należy rozpocząć w ciągu 24 h po ekspozycji. Będzie ona nadal co najmniej częściowo skuteczna, jeśli zostanie zastosowana w ciągu 7 dni od zakłucia igłą lub w ciągu 14 dni od kontaktu płciowego z osobą zakażoną. Pacjenci uodpornieni, u których stężenie anti-HBs wynosi co najmniej 10 mIU/ml, nie wymagają profilaktyki poekspozycyjnej.

Ryzyko zakażenia HBV przez przypadkowe kontakty z osobą zakażoną jest na tyle małe, że CDC zaleca pełną integrację zakażonych dzieci w szkołach i innych środowiskach. W erze powszechnych szczepień ochronnych ryzyko zakażenia stało się bardzo małe. Nieuodpornieni studenci, którzy mieli kontakt z płynami ustrojowymi osoby zakażonej HBV, powinni otrzymać leczenie zgodne z zasadami profilaktyki poekspozycyjnej opisanymi w tabeli 6. Ponieważ obecnie większość studentów jest uodporniona, rzadko się zdarza, aby kontakt z płynami ustrojowymi osoby zakażonej wymagał dodatkowego postępowania.

Programy szczepień ochronnych odniosły sukces na całym świecie, zmniejszając częstość występowania przewlekłego zakażenia o 90%. W Stanach Zjednoczonych

najbardziej spektakularny rezultat szczepień ochronnych odnotowano wśród rdzennych mieszkańców Alaski. W Bristol Bay na Alasce przed wprowadzeniem rutynowych szczepień 7,6% dzieci do 9 roku życia zostało zakażonych HBV, a u 3,2% występowało przewlekłe zakażenie HBV. Dziesięć lat po wprowadzeniu programu powszechnych szczepień nie ma dzieci poniżej 10 roku życia z przewlekłym zakażeniem HBV i tylko 1,5% ma znamiona przebytego zakażenia. W całych Stanach Zjednoczonych częstość występowania zakażenia HBV u osób do 20 roku życia zmniejszyła się w latach 1990-2004 o 94%.⁷

Nadal nieproporcjonalnie często ulegają zakażeniu HBV osoby z grup ryzyka, między innymi narkomani i imigranci z krajów endemicznych. Konieczne są programy profilaktyczne obejmujące te społeczności.

Podsumowanie

- HBV jest wirusem zawierającym koliste DNA, który może wywołać ostrą lub przewlekłą chorobę wątroby
- Wywołane przez HBV uszkodzenie wątroby jest następstwem odpowiedzi immunologicznej
- Dzieci i młodzież narażone na kontakt z HBV są, w porównaniu z dorosłymi, bardziej zagrożone rozwojem przewlekłego zakażenia
- Nawet u 25% osób, które uległy zakażeniu w okresie wczesnodziecięcym, przewlekłe zakażenie HBV może doprowadzić do rozwoju marskości wątroby lub raka wątrobowokomórkowego
- Skuteczność interferonu i lamiwudyny jako leków indukujących remisję u dzieci z przewlekłym zakażeniem HBV i zwiększoną aktywnością aminotransferaz jest umiarkowana i powinny one być stosowane tylko w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie

- Zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i poza ich granicami powszechne szczepienia skutecznie zmniejszają częstość występowania wirusowego zapalenia wątroby typu B i jego powikłań

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 29, No. 4, April 2008, p. 111: *Hepatitis B in Children*, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine*. 2005;23:2409–2423
2. Shepard CW, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus infection in United States children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:755–760
3. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering L, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2006:335–355
4. Chang M-H. Postnatal infections: viral hepatitis B. In: Walker WA, ed. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc; 2004:1146–1155
5. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. 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). Part I: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-16):1–31
6. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. 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). Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-16):1–33
7. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28:112–125

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Krystyna Wąsowska-Królikowska,
Klinika Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej, Instytut Pediatrii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi



Wirusowe zapalenie wątroby typu B należy do jednej z najczęściej występujących chorób zakaźnych w skali globalnej. Szacuje się, że 1/3 populacji świata jest zakażona HBV.

Obecnie Polska należy do krajów o małej częstotliwości występowania zakażenia HBV. Na początku lat 80. XX wieku współczynnik zapadalności na WZW B wyniósł ok. 45/100 000 mieszkańców, w 2007 roku

spadł do 3,8/100 000. Ten znaczący spadek zachorowalności wiąże się z wprowadzeniem szczepień przeciwko WZW B (1989 r. – noworodki i niemowlęta matek zakażonych HBV, 1990 r. – grupy ryzyka: pracownicy służby zdrowia, uczniowie szkół medycznych i studenci uczelni medycznych, 1994-1996 r. – wszystkie noworodki i niemowlęta, 2000 r. – gimnazjaliści w 14 roku życia) oraz z upowszechnieniem sprzętu jednorazowego

użytku.¹ Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby nadal stanowi w Polsce i na świecie istotny problem kliniczny ze względu na brak skutecznego leczenia, które prowadziłyby do eradykacji wirusa.

Czynniki, które determinują odpowiedź na zakażenie HBV i możliwe przejście zakażenia w fazę przewlekłą, to, jak podkreślają autorzy, przede wszystkim wiek chorego i dojrzałość układu immunologicznego. Zakażenie w okresie okołoporodowym i wczesnym niemowlęctwie wiąże się z dużym, prawie 90% ryzykiem przejścia w stan przewlekły, co spowodowane jest dużą immunotolerancją organizmu dziecka wobec wirusa HBV i brakiem silnej odpowiedzi odpornościowej, która mogłaby zapobiec postępowi choroby.²

W Polsce, podobnie jak w Stanach Zjednoczonych, do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby u dzieci są zarejestrowane dwa leki: interferon α oraz lamiwudyna.

Interferon α (IFN α), wykazujący działanie przeciwwirusowe i immunomodulujące, został wprowadzony do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B ok. 28 lat temu.² Do terapii IFN α kwalifikowane są dzieci z wykrywanymi markerami replikacji wirusa (HBeAg i HBV DNA) oraz z co najmniej 2-krotnie zwiększoną aktywnością ALAT w surowicy. Ten lek przeciwwskazany jest u chorych ze zdekompensowaną chorobą wątroby, cytopenią, ostrymi chorobami nerek i serca oraz schorzeniami autoimmunologicznymi.³ IFN α jest najskuteczniejszym lekiem stosowanym w terapii przewlekłego zapalenia wątroby (30% serokonwersji HBe, 10% HBs), aczkolwiek korzyści obserwowane są głównie u dzieci ze znacznie zwiększoną aktywnością ALAT.⁴ Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej świadczy bowiem o bardziej nasilonej odpowiedzi zapalnej organizmu, co zwiększa szansę powodzenia leczenia.

Badania porównujące długoletnie następstwa przewlekłego zapalenia wątroby typu B u dzieci leczonych i nieleczonych IFN α pokazują, że wskaźnik serokonwersji anty-HBe jest zbliżony w obu grupach dzieci. Autorzy wnioskują, że IFN α jedynie przyspiesza samoistną serokonwersję.⁴

Liczne prace pochodzące z różnych części świata sugerują, że odpowiedź na leczenie IFN α w dużej mierze zależy od genotypu HBV. Zgromadzone dowody wskazują, że IFN α jest skuteczniejszy w terapii przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego genotypem A niż D (Afryka, Europa i Indie) oraz wywołanego genotypem B w porównaniu z genotypem C (Azja).⁵ Takiej zależności nie zaobserwowano w leczeniu lamiwudyną.

Lamiwudynę, czyli analog nukleozydu, stosuje się, podobnie jak IFN α , u chorych w okresie replikacji wirusa, z podwyższoną aktywnością ALAT w surowicy i histopatologicznymi objawami zapalenia wątroby. Ten lek,

w przeciwieństwie do IFN α , jest bezpieczny u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby.⁶ Po roku terapii serokonwersja HBeAg wynosi ok. 23%, po dwóch 29%. Im dłużej trwa terapia lamiwudyną, tym częściej powstaje oporność (19% – po 1 roku, 49% – po 2 latach, 64% – po 3), także krzyżowa na nowe leki (entakawir, telbivudynę, adefowir), stąd niepewność dotycząca ustalenia optymalnego czasu trwania leczenia.⁵

Oceniano różne strategie leczenia przewlekłego zapalenia wątroby i były to zarówno podawanie dwóch leków jednocześnie, jak i każdego kolejno. Uzasadnieniem takiego postępowania jest redukcja stężenia wirusowego DNA w surowicy tak, aby terapia IFN α była jak najskuteczniejsza. Próby dotyczyły podawania prednizolonu lub lamiwudyny przed wprowadzeniem leczenia IFN α . W obu modelach terapii zaobserwowano szybszą i dłużej trwającą serokonwersję w porównaniu z IFN α w monoterapii, jednak w przypadku leczenia lamiwudyną/interferon α różnice nie były istotne statystycznie.^{7,8}

Jak wspominają autorzy, obecnie trwają badania nad oceną skuteczności adefowiru w terapii dzieci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. Wstępne wyniki świadczą o skuteczności leczenia adefowirem w grupie chorych powyżej 12 roku życia w porównaniu z placebo (23 vs 0%, $p=0,007$). W pozostałych grupach wiekowych (2-7, 7-12) nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. Punktem końcowym badania była normalizacja aktywności ALAT oraz zmniejszenie liczby kopii HBV DNA <1000/ml.⁹

Pomimo stabilnej liczby zachorowań na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B zarówno w Polsce, Europie, jak i Stanach Zjednoczonych leczenie chorych dzieci i dorosłych ciągle stanowi wyzwanie dla lekarzy.

Piśmiennictwo

1. www.pzh.gov.pl
2. Gregorek H. i wsp. Przetwarzanie HBV DNA u dzieci leczonych interferonem alfa mimo serokonwersji do przeciwciał antyHBs. *Przeegl Epidemiol.* 2005;59:641-649.
3. Tadatak Hamada. *Podręcznik Gastroenterologii.* 2006
4. Kurbegov AC, Sokol RJ. Hepatitis B therapy in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(1):39-49.
5. Price N, Boxall E, et al. Treatment of children persistently infected with hepatitis B virus: seroconversion or suppression. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60(6):1189-1192.
6. *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna.* Pod redakcją Stanisława J. Konturka. Wyd. Med. PZWL, Warszawa 2000
7. Dikici B, et al. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. *Pediatr Int.* 2002; 44(5):517-521.
8. Boxall EH, et al. Long-term follow-up of hepatitis B carrier children treated with interferon and prednisolone. *J Med Virol.* 2006;78 (7):888-895.
9. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008;47 (6):1863-1871.