

ODLEGŁE WYNIKI SZCZEPIENIA PRZECIWIW WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B U DZIECI Z ZESPOŁEM NERCZYCOWYM

LONG-TERM RESULTS OF HEPATITIS B VIRUS VACCINATION IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Anna Sikora, Danuta Chlebna-Sokół, Janusz Kozłowski¹, Jerzy Bodalski¹

Klinika Propedeutyki Pediatrii Instytutu Pediatrii UM w Łodzi

¹Klinika Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii UM w Łodzi

Streszczenie: **Cel pracy:** Celem pracy była ocena stężenia przeciwciał anti-HBs u dzieci z zespołem nerczycowym po 1-6 latach od ukończenia szczepienia przeciw wzw typu B. **Materiał i metody:** U 50 pacjentów zaszczepionych w latach 1994-99 stosowano szczepionkę Engerix-B wg dwóch różnych schematów tj. 0-1-2-6 miesiąc lub 0-1-6 miesiąc. **Wyniki:** Większość z dzieci (31/50; 62%) wykazała zadowalającą odporność poszczepienną (anty HBs>100 IU/l). Nie odpowiedziało na szczepienie (anty HBs<10 IU/l) 5 (10%) dzieci, natomiast niskie miano przeciwciał (10-100 IU/l) stwierdzono u 14 (28%) pacjentów. Dzieci z poziomem anti-HBs<100 IU/l zostały zakwalifikowane do podania dodatkowej, podwójnej dawki szczepionki. **Wnioski:** Z uwagi na możliwość słabszej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu istnieje konieczność monitorowania stężenia przeciwciał anti-HBs, szczególnie u dzieci z ciężkim przebiegiem zespołu nerczycowego. **Słowa kluczowe:** szczepienia, wirusowe zapalenie wątroby typu B, zespół nerczycowy

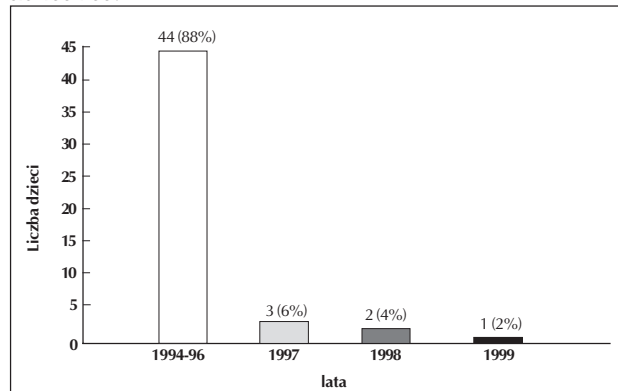
Abstract: *The aim of the study was to evaluate postvaccinal immunity against hepatitis B vaccination in children with nephrotic syndrome within 1-6 years after vaccination schedule was completed. **Material and methods:** The study comprised 50 patients who were vaccinated in 1994-1999 with Engerix B according to the schedule 0-1-2-6 or 0-1-6. **Results:** The level of anti-HBs was sufficient (above 100 IU/l in the majority of patients (31/50; 62%). Anti-HBs level was low (10-100 IU/l) in 14 (28%) and very low (<10 IU/l) in 5 children (10%). In all children with anti-HBs levels below 100 IU/l additional dose of vaccine was applied. **Conclusion:** Because of impaired postvaccinal immunity it is necessary to monitor antibody HBs titers, especially in children with severe course of the disease.*

Key words: vaccination, viral hepatitis B, nephrotic syndrome

Wstęp

Dzieci z zespołem nerczycowym (zn) zgodnie z obecnie akceptowanymi poglądami jak najwcześniej poddawane są profilaktyce zakażeń przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby (wzw) typu B. Przyjęte różne w zależności od stanu klinicznego schematy szczepienia zapewniają dostateczną ochronę przed zakażeniem. W najczęściej stosowanym schemacie (skrótowy schemat 0-1-2-6 miesiąc podwójną dawką) uzyskiwano seroprotekcję na poziomie 80% po 3. dawce szczepionki i ponad 90% po 4. dawce (1).

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest prac oceniających stężenie przeciwciał anti-HBs u dzieci z zn, czy w ogóle z chorobami nerek w kilka lat po zakończeniu podstawowego cyklu szczepień (2, 3). W badaniach La Manna i wsp. z 1992 r., w których oceniano miano przeciwciał anti-HBs u 18 chłopców z zn po 1, 6, 8, 18 i 24 miesiącach od rozpoczęcia szczepienia stężenie tych przeciwciał w 6. i 24. miesiącu było znacząco niższe niż w grupie kontrolnej (3). Jak się wydaje duży wpływ na miano przeciwciał anti-HBs i czas ich utrzymywania się w surowicy może wywierać przebieg choroby i stosowane leczenie. Decydujący

Rycina 1. Liczba dzieci z zn szczepionych Engerix B w okresie 1994-99.

w tym względzie jest stan układu odpornościowego, który z reguły jest osłabiony w wyniku samej choroby oraz podawania glikokortykosteroidów (gks) i leków immunosupresyjnych (4, 5). Inne czynniki np. rodzaj szczepionki, dawka, czas od ukończenia szczepienia czy zastosowany schemat, również mogą decydować o stopniu zabezpieczenia przed zakażeniem wirusem hepatitis B (6-10). Już w 2. i 3. roku od zakończenia szczepień u części osób zdrowych obniża się odporność na zakażenie HBV (11, 12).

Cel pracy

Celem pracy była ocena stężenia przeciwciał anti-HBs u dzieci z zn, które w przeważającej większości (94%) ukończyły cykl szczepienia przeciw wzv B kilka lat wcześniej (3-6 lat) oraz ocena wpływu różnych uwarunkowań na utrzymywanie się poszczepiennego miana tych przeciwciał.

Materiał i metody

Badaniami objęto 50 dzieci (19 dziewcząt i 31 chłopców) w wieku od 6 do 18 lat, chorych na zn, które były szczepione przeciwko wzv B w latach 1994-99. Przyczyną zn było u 41 dzieci (82%) submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek (skzn), w 14/41 przypadków zweryfikowane badaniem patomorfologicznym biopunktatu tkanek nerek, u 7 (14%) - rozplamowe mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek oraz u 2 (4%) - szklawiczące kłębuszkowe zapalenie nerek.

Czas trwania zn do chwili rozpoczęcia szczepień wynosił od 1 miesiąca do 8,5 lat (średnio 2,6 lat). Jedno dziecko zostało zaszczepione przed zachorowaniem. Szczepienia rozpoczynano w okresie remisji choroby po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki gks. Ze szczepień zrezygnowano u tych pacjentów, u których na podstawie analizy dokumentacji stwierdzono w przeszłości obecność markerów zakażenia wirusem HBV.

Szczepionkę rekombinowaną Engerix B (firmy SmithKline Beecham) podawano domięśniowo w mięsień naramienny. Dzieci otrzymywały z reguły podwójną dawkę szczepionki (39/50; 78%) w stosunku do zalecanej przez producenta dla ich wieku (czyli zamiast 0,5 lub 1,0 ml odpowiednio: 1,0 lub 2,0 ml). Dawkę pojedynczą podano 11 dzieciom (22% ogółu zaszczepionych). Większość pacjentów (44/50; 88,0%) otrzymała szczepionkę w okresie 4-6 lat przed badaniem miana przeciwciał anti-HBs, 3 dzieci (6,0%) zostało zaszczepionych 3 lata wcześniej, dwoje - 2 lata i jedno dziecko - w okresie roku przed określeniem miana przeciwciał anti-HBs. Odsetek dzieci zaszczepionych w poszczególnych latach przedstawiono na ryc. 1.

Dzieci zostały zaszczepione wg dwóch różnych schematów tj. miesiąc, dwa miesiące i sześć miesięcy od podania pierwszej dawki (schemat 0-1-2-6) oraz miesiąc i sześciu

miesiący od rozpoczęcia szczepienia (schemat 0-1-6). Prawie 3/4 pacjentów (37/50; 74%) szczepionych było wg schematu 0-1-2-6, natomiast 8 dzieci (8/50; 16%) wg schematu 0-1-6. W pozostałej grupie u 2 dzieci nie ukończono pełnego cyklu szczepienia z powodu zaostrzenia choroby, a u kolejnych 2 następną dawkę podawano z dużym opóźnieniem (po roku lub po 2 latach) od momentu rozpoczęcia szczepień.

Stężenie przeciwciał anti-HBs oznaczono metodą immunoenzymatyczną przy użyciu testów firmy Organon Teknika (testy Hepanostica anti-HBs). W czasie oznaczenia miana przeciwciał anti-HBs 10 dzieci (20%) było leczonych gks w zredukowanej dawce (Encorton od 5-30 mg/48 godz.), a jeden spośród tych pacjentów otrzymał również cyklosporynę.

Zgodnie z piśmiennictwem, za skuteczne uznano szczepienie, po którym stężenie przeciwciał anti-HBs wynosiło conajmniej 10 IU/l. Wysokość miana 10 IU/l uznaje się powszechnie jako minimalny poziom chroniący przed zachorowaniem. Według niektórych autorów poziomem docelowym powinny być stężenia powyżej 100 IU/l (13). Dzieci, u których stwierdzono brak lub niskie stężenie przeciwciał anti-HBs (w granicach 10-100 IU/l) ze względu na ryzyko zakażenia HBV zakwalifikowano do podania dodatkowej dawki szczepionki. Skuteczność szczepień oceniano w zależności od dawki szczepionki, schematu szczepienia, czasu jaki upłynął od ukończenia szczepienia, czasu trwania zn, jak również długości trwania remisji, liczby nawrotów choroby, płci, wieku oraz stosowanego leczenia gks i lekami immunosupresyjnymi. Zależności te oceniano wyliczając współczynnik korelacji r Spearmana, przyjmując za granicę znamienności $p < 0,05$.

Wyniki

Wszyscy pacjenci w zależności od wysokości miana przeciwciał anti-HBs zostali zakwalifikowani do jednej z 3 grup. Graficzny obraz podziału na poszczególne grupy obrazuje rycina 2. Pierwszą grupę (I) stanowi 5 dzieci (10%), u których stężenie anti-HBs wynosiło poniżej 10 IU/l, do grupy II (14/50; 28%) zakwalifikowano pacjentów ze stężeniem przeciwciał, mieszczącym się w granicach 10-100 IU/l a do grupy III- (31/50; 62%) dzieci z mianem anti-HBs powyżej 100 IU/l.

Analiza indywidualna pacjentów z grupy I wykazała, że przebieg choroby u 4 z nich był ciężki, steroidozależny lub steroidooporny, z licznymi zaostrzeniami, wymagający podawania nie tylko gks, ale też leków immunosupresyjnych. W okresie poprzedzającym podanie pierwszej dawki szczepionki pacjenci ci otrzymywali gks w dawce od 25 do 30 mg/48godz. W tej grupie dwoje dzieci otrzymywało jeszcze w chwili badania gks (5 i 25 mg/48 godz.), a jedno - cyklosporynę. W kolejnych latach (3-5 lat od momentu ukończenia szczepień) nie podawano im dawki przypominającej. Indywidualna charakterystyka dzieci przedstawiona jest w tab. 1.

W grupie II - ok. 1/3 badanych (14/50; 28%) stężenie

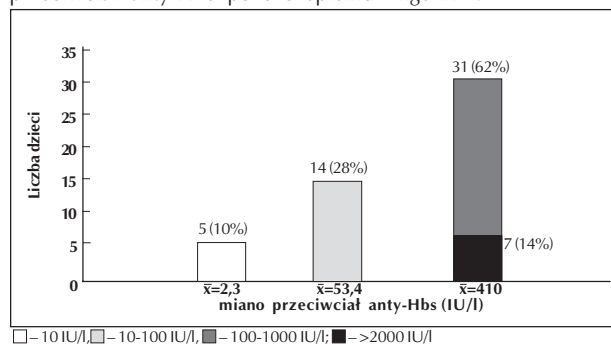
Rycina 2. Grupy dzieci z zn ustalone w zależności od stężenia przeciwciał anti-HBs po szczepieniu Engerix-B.

Tabela 1. Charakterystyka dzieci z mianem przeciwciał anti-HBs < 10 IU/l.

L.p. Inicjały pacjenta	Rozpoznanie hist.-pat. zn	Płeć	Rok szczepienia i schemat	Poziom anti-HBs (IU/l)	Czas trwania zn do rozpoczęcia szczepień	Leczenie w czasie szczepienia	Przebieg choroby	Aktualne leczenie
1 CT	MCNS	M	1995 0-1-2-6 a 1,0 ml	1,7	12 m-cy	Encorton 25 mg/48h do 5 mg/48h	steroidozależny, liczne zaostżenia, Leukeran 1997	Encorton, 25 mg/48h
2 DM	MCNS	Ż	1996-1997 0-1-6 a 1,0 ml	5	6 m-cy	Encorton 30 mg/48h do 20 mg/48h	steroidooporny, liczne zaostżenia, Leukeran 1997 Cyklosporyna 1998, 200	Cyklosporyna
3 CM	MCNS?	M	1994-1995 0-1-2-6 a 1,0 ml	śląd	szczepienie VIII 94 rozpoznane IX 94	Encorton 30 mg/48h do 5 mg/48h	steroidooporny, liczne zaostżenia, Endoxan 2000	Encorton 5mg/48h
4 SP	MCNS?	M	1995 0-1-2-6 a 0,5 ml	4,3	3 m-ce	Encorton 20 mg/48h do 5 mg/48h	od 5 lat nie przychodzi do poradni	?
5 GK	MCNS	Ż	1995 0-1-2-6 a 1,0 ml	4,05	5 m-cy	Encorton 25 mg/48h do 10 mg/48h	3 zaostżenia, Leukeran 1995, od 3 lat w remisji	bez leków

przeciwciał anti-HBs należy uznać za niskie, gdyż mieściło się ono w przedziale od 10-100 IU/l. Większość dzieci w tej grupie (11/14; 78,5%) szczepiona była 5-6 lat przed oznaczeniem miana przeciwciał anti-HBs i od dłuższego czasu (od 1/2 roku do 11 lat) pozostawała w remisji.

U większości chorych (31/50; 62,0%) miano przeciwciał anti-HBs w surowicy wynosiło ponad 100 IU/l (III grupa); u 7 dzieci stężenia były bardzo wysokie (> 2000 IU/l). Analiza indywidualna pozwoliła na ustalenie, że w tej grupie zdecydowana większość (26/31; 84%) pozostaje w remisji od dłuższego czasu (3-11 lat). W dwóch przypadkach bardzo wysokie stężenie przeciwciał anti-HBs (ponad 2000 IU/l) mogło być związane z podaniem w ostatnim roku przed badaniem dawki przypominającej szczepionki po 5 latach. W pozostałych przypadkach nie udało nam się ustalić, czy dzieci z wybitnie wysokim mianem przeciwciał anti-HBs były doszczepiane.

Analiza statystyczna wykazała istnienie słabo dodatnich zależności pomiędzy stężeniem przeciwciał anti-HBs a wiekiem pacjentów ($r=0,3$), czasem trwania zn do momentu rozpoczęcia szczepień ($r=0,3$) oraz stosowaną dawką szczepionki (na granicy znamienności statystycznej $p=0,05$ $r=0,27$). W grupie dzieci z niskim mianem przeciwciał (poniżej 100 IU/l) wykazano odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem przeciwciał a czasem jaki upłynął od zakończenia szczepienia ($r=-2,09$ przy $p=0,05$). Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem przeciwciał a płcią dziecka, stosowanym schematem szczepienia, faktem leczenia gks, lekami immunosupresyjnymi, liczbą zaostżeń czy czasem utrzymywania się remisji.

Dyskusja

Wyniki naszych badań wskazują, że szczepienie przeciwko wzw B jest skuteczne w bardzo dużym odsetku (90%) u dzieci z zn, którym podano szczepionkę kilka lat wcześniej. Stężenie przeciwciał anti-HBs wynosiło u nich ponad 10 IU/l. Na wielkość miana przeciwciał i czas ich utrzymywania się w surowicy po zakończonym cyklu szczepienia może mieć wpływ wiele czynników takich jak: wielkość dawki szczepionki, liczba dawek, wiek, płeć, rodzaj szczepionki, stosowane leczenie, schemat szczepienia itd. (7, 10, 14-16).

Przeprowadzone badania potwierdziły obecność statystycznie istotnych zależności pomiędzy stężeniem przeciwciał anti-HBs a dawką szczepionki oraz wiekiem dziecka. Zdecydowana większość pacjentów (39/50; 78%) otrzymała podwójną dawkę szczepionki, a tylko u 11 (22%) zastosowano dawkę pojedynczą. W piśmiennictwie podkreśla się znaczenie podania wyższych dawek szczepionki dla osią-

gnięcia wyższego miana przeciwciał ochronnych po szczepieniu (5, 17).

Badania porównawcze przeprowadzone na zdrowej młodzieży po ukończeniu cyklu szczepienia wg. schematu 0-1-6 wykazały seroprotekcję u ponad 90% w przypadku zastosowania dawki podwójnej w porównaniu z 78,3% jakie uzyskano po podaniu dawki pojedynczej (17). W badaniach Rokickiej-Milewskiej i wsp. u dzieci z przewlekłymi chorobami krwi po roku od rozpoczęcia szczepień podwójną dawką (wg schematu 0-1-2-6) poziomy anti-HBs pozostawały wysokie i u większości dzieci wynosiły > 1000 IU/l (5). Grzesiowski i wsp. sugerują, iż podanie dawki pojedynczej wg schematu 0-1-2-6 dzieciom w remisji zn pozwoliłoby zmniejszyć koszty związane z zapobieganiem wzv B w tej grupie pacjentów (18). Wydaje się, że bezpieczniej jest podać dawkę podwójną, na co wskazują doniesienia z piśmiennictwa i badań własnych, w których jak wspomnieliśmy wyżej, stwierdzono zależność (na granicy istotności statystycznej) pomiędzy stężeniem przeciwciał anti-HBs a stosowaną dawką.

Istnienie związku miana przeciwciał z wiekiem wykazane w przeprowadzonych badaniach znajduje również potwierdzenie w dostępnym piśmiennictwie. Okazuje się, że w grupie zdrowych dzieci między 5 i 17 rokiem życia (ponad 1000 uczniów szkół w Madrycie) obserwowano znacząco wyższe stężenie przeciwciał anti-HBs u dzieci powyżej 12 roku życia aniżeli u młodszych uczniów. Rekomendowana przez autorów tego badania dawka wynosi 10 mcg dla dzieci poniżej 8. roku życia i 20 mcg dla dzieci starszych (19).

Wśród czynników mogących mieć wpływ na wielkość ochronnego miana przeciwciał poszczepiennych wymienia się też schemat szczepienia (13, 14, 20). U dzieci z zn akceptowanym powszechnie sposobem (ze względu na potrzebę stymulacji antygenowej u pacjentów z zaburzeniami odporności) jest podawanie podwójnej dawki szczepionki w przyspieszonym cyklu 0-1-2-6. Większość badanych pacjentów (37/50; 74%) została poddana szczepieniom według tego cyklu, u pozostałych zastosowano schemat 0-1-6. Ten schemat szczepienia wg niektórych autorów pozwala uzyskać seroprotekcję u 70% dzieci z zn i u ponad 90% dzieci zdrowych (3, 14). Porównując te dwa sposoby uodpornienia stosowane u naszych pacjentów z zn nie wykazano różnic skuteczności schematu 0-1-6 w porównaniu do schematu 0-1-2-6.

Oprócz wykazanych powyżej czynników (wielkość dawki szczepionki, wiek dziecka) duży wpływ na odległe wyniki szczepienia mają takie czynniki jak: dalszy przebieg choroby i stosowane leczenie. W analizowanej grupie 5 pacjentów, u których stężenie przeciwciał wynosiło poniżej 10 IU/l (od śladowego do 5 IU/l) - u 4 przebieg choroby był ciężki, z licznymi zaostżeniami, steroidozależny lub steroidooporny, co wiązało

się z koniecznością stosowania leczenia immunosupresyjnego. Tylko 1 pacjent z tej grupy z poziomem 4,3 IU/l pozostaje od 5 lat w remisji, ale otrzymał tylko pojedynczą dawkę szczepionki (czyli 0,5 ml). Należy przypuszczać, że ciężki przebieg choroby oraz stosowane leczenie miały znaczący wpływ na bardzo niskie miano przeciwciał poszczepiennych w tej grupie pacjentów. Nie znalazło to uzasadnienia w przeprowadzonych przez nas korelacjach statystycznych, ale na wynik tej oceny może rzutować zbyt mała grupa dzieci.

W badaniach Sieniawskiej i wsp. wykazano, że najważniejszym czynnikiem mającym wpływ na częstość występowania seroprotekcji była dawka gks stosowanych podczas szczepień (1). Najkorzystniejsze wyniki szczepień uzyskano w grupie dzieci z częściową lub pełną remisją choroby, nie leczonych lub przyjmujących gks w zmniejszonej dawce, tj. poniżej 2 mg/kgmc/48godz. Biorąc to pod uwagę spodziewać się można niższego miana przeciwciał anty-HBs u dzieci ciężko chorujących i szybszego ich spadku po ukończeniu szczepienia. Wyniki naszych badań wskazują, że w tej grupie dzieci istnieje konieczność monitorowania poziomu przeciwciał anty-HBs (przed upływem 5 lat od ukończenia szczepienia) i podawania dodatkowej dawki szczepionki. Kwestią otwartą pozostaje termin podania im dawki przypominającej. Wiadomo, że o skuteczności czynnego uodpornienia decyduje między innymi utrzymywanie się ochronnego miana przeciwciał anty-HBs jako efekt podawania dawek przypominających (21).

W świetle obowiązujących poglądów po 5 latach od ukończenia szczepienia zalecane jest podanie dawki przypominającej u osób zdrowych szczepionych według schematu 0-1-6. Okazuje się jednak, że nie znajduje to potwierdzenia u części badanych (11, 12, 22). W badaniach polskich autorów oceniających stężenie przeciwciał anty-HBs u dzieci leczonych immunosupresyjnie z powodu przewlekłych chorób krwi poziomy przeciwciał chroniące przed zakażeniem utrzymywały się do 6 lat po zakończeniu szczepień. Obserwowano przy tym indywidualne wahania ich miana (16). W badaniach przeprowadzonych w grupie osób dorosłych skuteczne uodpornienie wykazano po 4 latach u 93% kobiet i 54% mężczyzn (11).

Niektórzy autorzy uważają, że podanie dawki przypominającej powinno zależeć zarówno od miana przeciwciał po 4 tygodniach od zakończenia szczepienia podstawowego,

jak i od wyznaczonego indywidualnie czasu półtrwania anty-HBs (12, 20). Wobec tego faktu słuszne wydają się sugestie autorów, które wskazują na potrzebę indywidualnego wyznaczania terminu podawania dawki przypominającej po uwzględnieniu miana anty-HBs (11, 23).

Analizując II grupę naszych pacjentów (14 dzieci z niskimi stężeniami przeciwciał anty-HBs, tj. 10-100 IU/l) wykazano, że tylko 3 dzieci z tej grupy miało ciężki przebieg choroby z zaostreniami wymagającymi leczenia gks (w tym 1 dziecko dodatkowo Endoxanem) i w chwili badania miały podawane gks. Większość dzieci (11/14; 78,5%) od dłuższego czasu (od 0,5 roku do 11 lat) pozostawała w remisji. Wydaje się, że w tej grupie dzieci czynnikiem decydującym o stosunkowo niskim mianie przeciwciał anty-HBs był czas, jaki upłynął od podania ostatniej dawki. Około 80% dzieci (11/14; 78,5%) szczepionych było 5-6 lat przed oznaczeniem miana przeciwciał anty-HBs. Za pomocą badań statystycznych wykazaliśmy w tej grupie pacjentów odwrotnie proporcjonalną (na granicy istotności statystycznej $p=0,05$) zależność pomiędzy poziomem anty-HBs a czasem jaki upłynął od ukończenia szczepienia.

Jak wynika z badań ponad połowa dzieci (31/50; 62%) wykazuje po kilku latach od ukończenia szczepienia miana przekraczające 100 IU/l, co według niektórych autorów powinno być poziomem docelowym (13). Jednakże niektóre dzieci z zn pozostające w kilkuletniej remisji mają, po 5-6 latach od zakończenia cyklu szczepienia, wyższe od 100 IU/l miana przeciwciał. Prawdopodobnie jest to wynikiem indywidualnej odpowiedzi na wykonane szczepienie, podobnie jak ma to miejsce w populacji osób zdrowych. Uważa się, że znaczącą rolę mogą odgrywać tu czynniki genetyczne (24).

Wnioski

1. Szczepienie przeciwko wzv B okazało się skuteczne u 90% pacjentów z zespołem nerczycowym.
2. Stosowane schematy szczepienia umożliwiają uzyskanie ochronnego miana u większości dzieci po pełnym cyklu szczepienia podwójną dawką.
3. U dzieci wymagających długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami i/lub podawania leków immunosupresyjnych konieczne jest monitorowanie miana przeciwciał anty-HBs i podanie dawki przypominającej.

PIŚMIENNICTWO:

1. Sieniawska M., Grzesiowski P., Ziółkowska H. Bezpośrednie wyniki szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dzieci z zespołem nerczycowym. *Ped. Pol.* 1994, 69 (1), 29-34.
2. Buti M., Viladomiu L., Jordi R., Olmos A., Rodriguez J. A., Bartolome J., Esteban R, Guardia J. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 1992, 12 (3), 144-147.
3. La-Manna., Polito C., Foglia A. C., Di-Toro A., Cafaro M. R., Del-Gado R. Reduced response to hepatitis B virus vaccination in boys with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1992, 6 (3), 251-253.
4. Zuin G., Principi N., Tornaghi R., Paccagnini S., Re M., Massironi E., Ragni M C. Impaired response to hepatitis B vaccine in HIV infected children. *Vaccine* 1992, 10 (12), 857-860.
5. Rokicka-Milewska R., Jackowska T., Sopylo B., Kacperska E., Seyfried H. Active immunization of children with leukemias and lymphomas against infection by hepatitis B virus. *Acta. Pediatr. Jpn.* 1993, 35 (5), 400-403.
6. Cleveland J. L., Siew C., Lockwood S. A., Gruninger S. E., Chang S. B., Neidle E. A., Russell C. M. Factors associated with hepatitis B vaccine response among dentists. *J. Dent. Res.* 1994, 73 (5), 1029-1035.
7. Goldfarb J., Medendorp S. V., Nagamori K., Buscarino C., Krause D. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5- and 10 microgram dosages of hepatitis B vaccine in healthy children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996, 15 (9), 768-771.
8. Harries A. D., Clark M., Beeching N. J., Lavelle J., Mutton K. J. Early anti-HBs response to accelerated and to conventional hepatitis B vaccination regimens in healthy persons. *J. Infect.* 1991, 23 (3), 251-254.
9. Santagostino E., Mannucci P. M., Gringeri A., Rumi M. G., Rafanelli D., Rocino A., Schiavoni M., Christolini A., Di Bona E., Muleo G. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in patients with hemophilia. *J. Med. Virol.* 1993, 41 (2), 95-98.
10. Yerushalmi B., Raz B., Blondheim O., Shumov E., Koren R., Dagan R. Safety and immunogenicity of a novel mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre-S2 antigens in neonates. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997, 16 (6), 587-592.
11. Tomaszewicz K., Modrzewska R., Łyczak A., Rzeszowska G. Poziom przeciwciał anty-HBs u pracowników służby zdrowia po szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. *Prz. Epid.* 1994, 48 (1-2), 11-15.
12. Juszczyk J., Baralkiewicz G. Odległe wyniki szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B przy użyciu rekombinowa-

- nej szczepionki Engerix B. *Przegl. Epid.* 1992, 46 (4), 271-279.
13. Marangi A. L., Giordano R., Montanaro A., De-Padova F., Schiavone M. G., Dongiovanni G., Basile C. Hepatitis B virus infection in chronic uremia: long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. *Am. J. Kidney Dis.* 1994, 23 (4), 537-542.
 14. Halsey N. A., Moulton L. H., O'Donovan J. C., Walcher J. R., Thoms M. L., Margolis H. S., Krause D. S. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals. *Pediatrics* 1999, 103 (6 Pt1), 1243-1247.
 15. Rokossowski H., Juszczyk J. Porównanie dynamiki odpowiedzi humoralnej u pracowników służby zdrowia po szczepionkach przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (Engerix B, Gen-H-B-Vax). *Prz. Epid.* 1992, 46 (4), 263-269.
 16. Jackowska T., Rokicka-Milewska R., Madaliński K., Kacperska E., Zupanska B., Muszyńska-Roslan K. Szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dzieci z przewlekłymi chorobami krwi leczonych immunosupresyjnie. *Prz. Epid.* 1997, 51 (3), 255-265.
 17. Poovorawan Y., Pongpunlert W., Theamboonlers A., Vimolgej L., Chumdermpadetsuk S. Randomized, single-blind comparison of the immunogenicity and reactogenicity of 20 micrograms and 10 micrograms doses of hepatitis B vaccine in adolescents. *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.* 1993, 24 (2), 255-259.
 18. Grzesiowski P., Tańska A., Sieniawska M. Wpływ wielkości dawki szczepionki na bezpośrednie wyniki szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dzieci z zespołem nerczycowym. *Ped. Pol.* 1995, 70 (1), 25-28.
 19. Lasheras-Lonzano M. L., Gil-Miguel A., Vizcaino-Alcaide M. J., Rey-Calero J., Martin-Hernandez D. Hepatitis B vaccination in children and adolescents. *Aten. Primaria* 1993, 11 (6), 286-291.
 20. Manyike P. T., Aspinall S., Summers R. S. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in urban black children from Ga-Rankuwa Bophuthatswana, South Africa. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992, 11 (9), 726-730.
 21. Corsaget P., Yvonnet B., Gilks W. R. Scheduling of revaccination against hepatitis B virus. *Lancet* 1991, 337, 1180-1183.
 22. Jilg W., Schmidt M., Dienhardt F. Decline of anti-HBs after hepatitis B vaccination and timing of revaccination. *Lancet* 1990, 335, 173-174.
 23. Fleming S. J., Moran D. M., Cooksley W. G., Faoagali J. L. Poor response to a recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients. *J. Infect.* 1991, 22 (3), 251-257.
 24. Martinetti M., Cuccia M., Daielli C., Ambroselli F., Gatti C., Pizzochero C., Belloni C., Orsolini P. Anti-HBV neonatal immunization with recombinant vaccine. Part II. Molecular basis of the impaired alloreactivity. *Vaccine* 1995, 13 (6), 555-560.

Adres do korespondencji:

Dr med. Anna Sikora
Klinika Propedeutyki Pediatrii IP UM
ul. Sporna 36/50
91-738 Łódź
tel./fax: 0-42 617 77 15

