

# Serologiczny, biochemiczny i wirusologiczny profil przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u dzieci

Serological, biochemical and virological profile of chronic hepatitis B virus infection in children

Violetta Gołąbek, Joanna Kupś-Rzepecka, Dorota Sułat-Syncerek, Teresa Woźniakowska-Gęsicka

III Klinika Pediatrii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (6): 335–340  
DOI: 10.5114/pg.2010.18477

**Słowa kluczowe:** zakażenie HBV, HBeAg, IFN- $\alpha$ , HBV-DNA, dzieci.

**Key words:** HBV infection, HBeAg, IFN- $\alpha$ , HBV-DNA, children.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Violetta Gołąbek, III Klinika Pediatrii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel. +48 42 271 21 18, faks +48 42 271 14 41, e-mail: vgolabek@wp.pl

## Streszczenie

**Wstęp:** Przebieg przewlekłego zapalenia wątroby typu B (PZWB) jest zróżnicowany w zależności od wieku, w którym doszło do zakażenia. Wyróżnia się cztery fazy PZWB: tolerancji, kontroli, klirensu i reaktywacji zakażenia.

**Cel:** Retrospektywna ocena skuteczności leczenia dzieci z PZWB, biochemicznych, serologicznych i wirusologicznych wykładników zakażenia, z uwzględnieniem fazy zakażenia.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 114 pacjentów (76 chłopców) w wieku do 18 lat, HBsAg(+). Analizowano wywiad dotyczący wieku, w którym rozpoznano zakażenie, oraz skuteczność dotychczasowych metod leczenia. Oceniono aktualny poziom HBV-DNA, ALT oraz serologiczne markery zakażenia.

**Wyniki:** Wszyscy pacjenci byli zakażeni HBV w pierwszych miesiącach życia. Obecność HBeAg stwierdzono u 20/114 (17,5%) badanych, brak antygeny u 94/114 (82,5%). W grupie HBeAg(-) serokonwersja w układzie HBe/antiHBe nastąpiła samoistnie u 57 badanych i 37 spośród 53 leczonych IFN- $\alpha$  i/lub LAM. Wśród 94 pacjentów HBeAg(-) średnia aktywność ALT wynosiła 27 IU/ml. Kryteria fazy kontroli spełniało 86 chorych, klirensu – 6, a reaktywacji 1 badany. W grupie HBeAg(+) średnie ALT wynosiło 63 IU/ml, w fazie tolerancji pozostawał 1 pacjent, w fazie kontroli – 1, w fazie klirensu – 18. Wiremii  $> 10^5$  kopii/ml stwierdzono u 90% pacjentów HBeAg(+) i u 6,4% HBeAg(-). Pacjenci HBeAg(-) z samoistną serokonwersją wykazywali statystycznie niższe wartości wiremii w porównaniu z pacjentami z serokonwersją po leczeniu średnio 7326 vs 30 463 kopii/ml. Nie wykazano różnic w poziomach ALT w powyższych grupach, średnio 26 vs 24 IU/ml.

**Wnioski:** Pomimo iż pacjenci z PZWB HBeAg(-) wykazują niższą wiremii i niższą aktywność ALT w porównaniu z cho-

## Abstract

**Introduction:** The course of chronic hepatitis B (CHB) depends on the age at which the infection took place. There are four phases of hepatitis B virus (HBV) infection: tolerance, control, clearance and reactivation of infection.

**Aim:** Retrospective assessment of effectiveness of treatment in children with HBV, and the current biochemical, serological and virological factors, including the infection stage.

**Material and methods:** The study was conducted on 114 patients (76 boys). The inclusion criteria were: the age of the patient up to 18, HBsAg(+). Patient interview regarding the probable source of infection, the age at which the infection was discovered, and the effectiveness of the treatment methods so far, were examined. The current levels of HBV-DNA, ALT and serological infection markers were evaluated.

**Results:** All patients were infected with HBV in the first months of their lives. HBeAg was found in 20/114 (17.5%) of the examined patients; no antigen was found in 94/114 (82.5%). Seroconversion in the HBe/antiHBe system happened spontaneously in 57 subjects in the HBeAg(-) group and in 37 among the 57 patients treated with IFN- $\alpha$  and/or LAM. Average ALT activity in 94 patients with HBeAg(-) was 27 IU/ml. 86 subjects fulfilled the criteria for the control phase, 6 for the clearance phase, and one for the reactivation of infection. In the HBeAg(+) group the average ALT was 63 IU/ml, 1 patient remained in the tolerance phase, 1 in the control phase, and 18 in the clearance phase. Viraemia  $> 10^5$  copies/ml was found in 90% of the HBeAg(+) patients and in 6.4% of the HBeAg(-) patients. HBeAg(-) patients with spontaneous seroconversion showed statistically lower values of viraemia in comparison to patients with seroconversion after treatment, mean 7 326 vs. 30 463 copies/ml. No differences in ALT levels in the above groups were found, mean 26 vs. 24 IU/ml.

rymi HBeAg(+), to jednak 23% zakażonych z tej grupy spełnia kryteria fazy klirensu immunologicznego i reaktywacji oraz wymaga dalszego leczenia przeciwwirusowego.

## Wprowadzenie

Historia naturalna zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) zależy od wieku, w którym doszło do zakażenia. U osób immunokompetentnych po 28–180-dniowym okresie wylegania dochodzi do ostrego, objawowego lub bezobjawowego zapalenia wątroby, które po 6–7 mies. zwykle kończy się pełnym wyzdrowieniem. Jeśli do zakażenia dochodzi drogą wertykalną lub inną (parenteralną, horyzontalną) w pierwszych latach życia, z uwagi na niedobory odporności, a zwłaszcza niesprawne mechanizmy odporności nieswoistej – wrodzonej, rozwija się przewlekłe zakażenie, które w zależności od immunokompetencji zakażonego organizmu i właściwości wirusa (genotyp, obecność mutacji) może przebiegać od utajonego zakażenia (serokonwersja w układzie HBs, ale obecny HBV-DNA w hepatocytach), po cztery opisane poniżej fazy zakażenia, które w przypadkach stale wysokiej replikacji wirusa mogą prowadzić do pozapalnej marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

Szacuje się, że przewlekłe zakażenie HBV rozwija się u 90% zakażonych w okresie noworodkowym, u ok. 30% zakażonych w 1–5. roku życia i u 10% zakażonych w wieku powyżej 6 lat [1].

Według wirusologicznej klasyfikacji przewlekłego zakażenia HBV wyróżnia się następujące fazy [2, 3]:

- fazę tolerancji immunologicznej charakteryzującą się obecnością HBsAg i HBeAg, wysokimi wartościami wirēmii HBV-DNA ( $10^6$ – $10^9$  kopii/ml), niskimi wartościami ALT i niewielkimi zmianami zapalnymi w badaniu histopatologicznym wątroby. Nie zaleca się leczenia pacjentów w tej fazie zakażenia;
- fazę klirensu immunologicznego z zawsze obecnym antygenem HBs, dodatnim lub ujemnym antygenem HBe, mogą być obecne przeciwciała anti-HBe. Wartości HBV-DNA średnio wysokie ( $10^5$ – $10^7$  kopii/ml), podwyższone wartości ALT, w badaniu histopatologicznym wątroby nasilone zmiany martwiczo-zapalne. Pacjenci w tej fazie zakażenia często wymagają leczenia przeciwwirusowego;
- fazę kontroli immunologicznej (faza niskiej replikacji), która charakteryzuje się obecnością przeciwciał anti-HBe, replikacją HBV-DNA poniżej  $10^5$  kopii/ml, prawidłowymi lub nieznacznie podwyższonymi wartościami ALT, brakiem lub minimalnymi zmianami w badaniach histopatologicznych wątroby. Faza ta nie wymaga leczenia;

**Conclusions:** Despite the fact that patients with HBeAg(–) show lower viraemia and lower ALT activity in comparison to HBeAg(+), 23% of that infected group fulfil the criteria of the immunological clearance and reactivation phases, and need further antiviral treatment.

- fazę reaktywacji zakażenia, gdzie antygen HBe jest ujemny, wirēmia HBV-DNA podwyższona, poziom ALT podwyższony, obecne są zmiany martwiczo-zapalne w biopsjach. W tej fazie rekomendowane jest leczenie interferonem, a w przypadku niepowodzeń analogami nukleozydów.

Wobec obecnie przyjętych strategii terapeutycznych, opracowanych przez grupy eksperckie [4], określenie stanu zaawansowania przewlekłego zakażenia i ocena skuteczności prowadzonych w przeszłości terapii stanowią podstawę do wdrożenia dalszego racjonalnego postępowania, które może zapobiec poważnym następstwom choroby, jakimi są zagrożenie rozwojem marskości i raka wątrobowokomórkowego (HCC). Z tych względów celowe wydało się dokonanie aktualnej analizy młodocianych pacjentów przewlekłe zakażonych HBV.

## Cel pracy

Badanie obserwacyjne. Rertospektywna ocena skuteczności leczenia dzieci z przewlekłym zakażeniem HBV z uwzględnieniem wywiadu dotyczącego wieku i drogi zakażenia. Analiza aktualnych parametrów monitorujących przebieg przewlekłego zakażenia HBV, ze szczególnym uwzględnieniem fazy zakażenia.

## Materiał i metody

Badanie prowadzono w III Klinice Pediatrii i poradni przyklinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki wśród dzieci w wieku do 18 lat. Oceną objęto 114 pacjentów z antygenem HBs, pozostających pod opieką poradni. Analizowano wywiad dotyczący okresu noworodkowego i dotychczasowych hospitalizacji, wieku rozpoznania zakażenia HBV oraz domniemanej drogi zakażenia. Na podstawie dokumentacji oceniono wiek w chwili rozpoznania zakażenia HBV, metody i skuteczność dotychczas stosowanego leczenia. Oznaczano aktualną aktywność ALT, poziom wirēmii HBV-DNA oraz serologiczne markery zakażenia (HBsAg, HBeAg, antiHBe).

Oddzielnie analizowano pacjentów HBeAg(+) i HBeAg(–). Oceniono aktywność ALT i wirēmii u pacjentów HBeAg(–) z samoistną serokonwersją vs serokonwersją po terapii interferonem alfa (IFN- $\alpha$ ) i/lub lekami przeciwwirusowymi.

Ilościowe badanie HBV-DNA przeprowadzono metodą PCR przy użyciu VERSANT HBV-DNA 3.0 Bayer Dia-

gnostics z zakresem liniowości  $2 \times 10^3$ – $10^8$  kopii/ml w Pracowni Biologii Molekularnej Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. Wł. Biegańskiego w Łodzi. Badanie poziomu ALT przeprowadzono w miejscowym laboratorium przy użyciu wystandaryzowanych procedur. Markery serologiczne HBsAg, HBeAg, anty-HBe badano testami EIA (AXSYN, Abbot). W analizie statystycznej do porównania średnich stężeń zastosowano test *t*-Studenta, a do oceny współzależności współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Różnice i korelacje uznano za znamienne przy wartości  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Analizowani pacjenci urodzili się w latach 1989–1998, mediana – rocznik 1992 (SD 1,4 roku). U wszystkich do zakażenia doszło w pierwszych miesiącach życia. Najwcześniej zakażenie HBV rozpoznane zostało w 1. roku życia, najpóźniej w 14. roku życia, średnio w 4. roku życia (mediana 3. rok życia, SD – 3,5 roku). W wywiadzie u 85% badanych odnotowano hospitalizacje w 1. roku życia, w jednym przypadku potwierdzono zakażenie wertykalne, w jednym zakażenie horyzontalne od matki.

Trzech pacjentów urodziło się już w okresie obowiązkowych szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) – w 1996 r., 1997 r. i w 1998 r. Wszyscy otrzymali szczepienie, ale w okresie noworodkowym przebyli zabiegi operacyjne z powodu różnych wad wrodzonych.

Obecność HBeAg stwierdzono u 20/114 (17,5%) badanych, brak antygeny u 94/114 (82,5%).

W grupie HBeAg(–) serokonwersja w układzie HBe/anty-HBe nastąpiła samoistnie u 57 badanych i u 37 spośród 53 leczonych IFN- $\alpha$  i/lub LAM (tab. I). Czoro pacjentów HBeAg(+) nie było poddanych żadnej terapii. Spośród 40 pacjentów leczonych IFN- $\alpha$  serokonwersję po pierwszorazowej kuracji uzyskano u 20 (50%) pacjentów, po reterapii u 4/9 (44%). Serokonwersję uzyskano także u 7/13 (53%) osób, u których LAM stosowano jako lek pierwszego rzutu, oraz u 6 z 15 (40%), u których LAM podano po nieskutecznej terapii i/lub reterapii interferonem. Łącznie LAM stosowano u 28 badanych, natomiast serokonwersję w układzie HBe-anty-HBe uzyskano u 13 (46%) leczonych.

Na podstawie poziomu wirerii i aktywności ALT ustalono fazę zakażenia HBV, w jakiej znajdują się aktualnie badani pacjenci HBeAg(–) i HBeAg(+) (tab. II–IV).

Wiramię  $> 10^5$  kopii/ml odnotowano u 90% HBeAg(+) i u 6,4% HBeAg(–) pacjentów. Obserwowano dodatni współczynnik korelacji pomiędzy aktywnością ALT i poziomem wirerii, który w grupie HBeAg(+) wyniósł 0,51 ( $p < 0,001$ ), a w grupie HBeAg(–) 0,76 ( $p < 0,01$ ). Stwierdzono statystycznie niższą aktywność ALT u pacjentów HBeAg(–) w porównaniu z HBeAg(+) (tab. V).

W grupie HBeAg(–) odrębnie oceniono aktywność ALT w podgrupach z samoistną serokonwersją i serokonwersją po leczeniu. Wśród dzieci, u których dokonana się samoistna serokonwersja, jeden pacjent miał poziom ALT  $> 3 \times$  GGN, czemu towarzyszyła wiremia  $> 10^8$  kopii/ml. Podobne wyniki uzyskano u jednego pacjenta w podgrupie 37 badanych HBeAg(–), z serokonwersją po leczeniu. Powyżsi pacjenci spełniali kryteria fazy reaktywacji zakażenia. Analiza wartości wirerii i ALT u pacjentów HBeAg(–), z pominięciem chorych w fazie reaktywacji, wykazała brak statystycznie istotnych różnic w poziomie ALT w podgrupach z samoistną serokonwersją i serokonwersją po leczeniu, natomiast stwierdzono znamienne różnicę w wartościach wirerii w omawianych podgrupach: średnio 7326 vs 30 463 kopie/ml ( $p < 0,05$ ) (tab. VI).

## Dyskusja

Wprowadzenie obowiązkowych szczepień przeciwko WZW B dla wszystkich noworodków w Polsce w 1994 r., a w 2000 r. dla młodzieży w 14. roku życia, jak również poprawa sterylizacji sprzętu medycznego i warunków sanitarno-epidemiologicznych spowodowały spadek liczby zakażeń HBV w latach 1993–2004 o 88% [5]. Według danych Państwowego Zakładu Higieny w Polsce, w 2007 r. zarejestrowano tylko 364 zachorowania na ostre WZW B, w tym 15 przypadków u osób do 19. roku życia, z czego jeden w 1. roku życia (zapadalność w grupie wiekowej 0–4 lat wyniosła 0,006/100 000), 5 przypadków w grupie wiekowej 10–14 lat i 9 przypadków w grupie 15–19 lat [6]. Powyższe dane wskazują, że problem nowych zakażeń wirusem HBV w Polsce u dzieci został niemalże zlikwidowany. Ten fakt potwierdza analiza wieku pacjentów będących pod opieką poradni autorów. Pojedyncze przypadki

**Tabela I.** Charakterystyka grupy

**Table I.** Group description

HbsAg(+), N = 114			
HBeAg(–), N = 94		HBeAg(+), N = 20	
serokonwersja samoistna N = 57	serokonwersja po leczeniu IFN i/lub LAM N = 37	brak odpowiedzi na leczenie IFN i/lub LAM N = 16	nieleczeni N = 4

**Tabela II.** Wartości ALT i HBV-DNA u pacjentów HBsAg(+) i HBeAg(-)**Table II.** ALT and HBV-DNA values in HBsAg(+) and HBeAg(-) patients

	Wiremia [kopii/ml]	ALT	Liczba badanych (n)	[%]
HBsAg(+)	< 10 <sup>4</sup>	< GGN	56 <sup>3</sup>	
		1-2 × > GGN	11 <sup>3</sup>	
		> 2 × GGN	1 <sup>2</sup>	
		ogółem	68	72,3
HBeAg(-)	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	< GGN	16 <sup>3</sup>	
		1-2 × > GGN	3 <sup>3</sup>	
		> 2 × GGN	1 <sup>2</sup>	
		ogółem	20	21,3
	≥ 10 <sup>5</sup>	< GGN	2 <sup>2</sup>	
		1-2 × > GGN	2 <sup>2</sup>	
		> 2 × GGN	2 <sup>4</sup>	
		ogółem	6	6,4
<b>łącznie</b>			94	100,0

<sup>1</sup>faza tolerancji immunologicznej, <sup>2</sup>faza klirensu, <sup>3</sup>faza kontroli immunologicznej, <sup>4</sup>faza reaktywacji zakażenia

**Tabela III.** Aktywność ALT i HBV-DNA u pacjentów HBsAg(+) HBeAg(+)**Table III.** ALT and HBV-DNA values in HBsAg(+) HBeAg(+) patients

	Wiremia [kopii/ml]	ALT	Liczba badanych (n)	[%]
HBsAg(+)	< 10 <sup>5</sup>	< GGN	1 <sup>3</sup>	
		1-2 × > GGN		
		> 2 × GGN	1 <sup>2</sup>	
		ogółem	2	10,0
HBeAg(+)	≥ 10 <sup>5</sup>	< GGN	1 <sup>1</sup>	
		1-2 × > GGN	12 <sup>2</sup>	
		> 2 × GGN	5 <sup>2</sup>	
		ogółem	18	90,0
<b>łącznie</b>			20	100,0

<sup>1</sup>faza tolerancji immunologicznej, <sup>2</sup>faza klirensu, <sup>3</sup>faza kontroli immunologicznej

**Tabela IV.** Fazy przewlekłego zakażenia HBV u badanych**Table IV.** Stages of chronic HBV infection in the analysed patients

Fazy zakażenia HBV	n	[%]
tolerancji immunologicznej	1	0,8
klirensu immunologicznego	24	21,0
kontroli immunologicznej	87	76,3
raktywacji zakażenia	2	1,7
<b>łącznie</b>	114	100,0

przewlekłego zakażenia dotyczą osób urodzonych w latach 1996, 1997 i 1998, nie ma młodszych pacjentów. W grupie badanych, podobnie jak w obserwacjach innych autorów, przeważali chłopcy (67,5%).

Ustalenie źródła zakażenia jest zawsze trudne i obciążone dużym błędem. W doniesieniach polskich badaczy ok. 60–80% dzieci zakażyło się w zakładach służby zdrowia, szczególnie na oddziałach zabiegowych [7]. Własna analiza domniemanego miejsca zakażenia wykazała, że 85% badanych miało w wywiadzie co najmniej jedną hospitalizację w pierwszych 6 mies. życia. Jedynie w dwóch przypadkach ustalono zakażenie od matki, jedno drogą wertykalną, drugie prawdopodobnie horizontalną. Na uwagę zasługuje fakt, że w części przypadków zakażenie u dziecka było rozpoznawane w wyniku badania przesiewowego wykonanego u osób z kontaktu po zachorowaniu na ostre, pełnoobjawowe WZW dorosłego członka rodziny. Wydaje się zatem, że często rodzice zakażali się drogą horizontalną od przewlekle, ale bezobjawowo zakażonego dziecka. Brak nowych zakażeń w grupie najmłodszych dzieci wskazu-

**Tabela V.** Aktywność ALT w badanych grupach**Table V.** ALT activity in examined groups

	n		Min.	Maks	Średnia	SD	p
ALT [IU/ml]	94	HBeAg(-)	9	221	26	15	0,003
	20	HBeAg(+)	13	197	63	48	

**Tabela VI.** Wiremia i aktywność ALT u pacjentów z samoistną serokonwersją vs z serokonwersją po leczeniu**Table VI.** Viremia and ALT activity in spontaneous seroconversion patients vs. seroconversion after treatment

	n	HBeAg(-)	Min.	Maks	Średnia	SD	p
HBV-DNA [kopii/ml]	56	samoistna serokonwersja	2 000	46 818	7 326	9 665	< 005
	36	serokonwersja po leczeniu	2 000	331 000	30 462	67 353	
ALT [IU/ml]	56	samoistna serokonwersja	9	82	26	15	NS
	36	serokonwersja po leczeniu	14	46	24	8,5	

je, że stosowana w Polsce czynno-bierna profilaktyka u noworodków matek z antygenem HBs w pełni zabezpiecza dziecko przed zakażeniem.

Zakażenie HBV nabyte w okresie niemowlęcym, z uwagi na dysfunkcję układu immunologicznego w tym okresie życia, najczęściej prowadzi do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby typu B (PZW B). Upośledzona funkcja komórek dendrytycznych powoduje słabą prezentację antygenów wirusowych limfocytom T. Zaburzona funkcja limfocytów T regulatorowych skutkuje opóźnioną i niepełną aktywacją limfocytów CD4, czego skutkiem jest upośledzenie produkcji IFN- $\gamma$ , TNF i innych cytokin pozapalnych oraz upośledzenie efektu cytotoksycznego limfocytów CD8. Upośledzony jest również efekt cytotoksyczny komórek NK i K oraz monocytów i makrofagów, które produkują mniej IFN- $\alpha$  [8, 9]. U przewlekle zakażonych uczynniają się mechanizmy immunosupresji. Indukcja negatywnych regulatorów immunologicznych stale upośledza funkcję limfocytów T, szczególnie CD8. Duże znaczenie ma m.in. zmniejszenie ekspresji receptorów Toll (TRL) na monocytach krwi obwodowej, czego efektem jest zmniejszenie wytwarzania cytokin prozapalnych [10]. Zwraca także uwagę rola śródbłonowego białka PD-1 (*programmed death 1*), którego ekspresja silnie indukowana na limfocytach T, B i monocytach powoduje hamowanie proliferacji limfocytów T i wytwarzania IFN- $\gamma$ , IL-2 i IL-10. Stwierdzono ścisłą ujemną korelację między poziomem wiremii a stopniem ekspresji receptora PD-1 na limfocytach CD4 i CD8 u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV [11].

W prezentowanej pracy nie oceniano statusu immunologicznego badanych pacjentów, stąd trudno wyłuszczyć, czym jest spowodowana różnica poziomów wiremii (przy braku różnicy w aktywności ALT) pomiędzy pacjentami HBeAg(-) z samoistną serokonwersją w porównaniu z pacjentami, u których uzyskano serokonwersję po leczeniu.

Leczenie interferonem powoduje hamowanie replikacji wirusa i zwiększenie efektu cytotoksycznego poprzez aktywację komórek NK i makrofagów, ekspresję antygenów HLA oraz zwiększenie gęstości antygenów HBV na powierzchni zakażonych hepatocytów [12]. Skuteczność leczenia IFN- $\alpha$  mierzona odsetkiem serokonwersji w układzie HBe-anty-HBe wg różnych autorów szacuje się na poziomie 30–55% [13–15]. Badania własne wskazują, że po pierwszej kuracji IFN- $\alpha$  serokonwersję uzyskano u 50% pacjentów po pierwszej terapii i u 44% po reterapii. Nie oceniano odsetka serokonwersji na rok. Spośród 20 pacjentów HBeAg(+) jedynie u 4 nie podejmowano dotąd leczenia, u pozostałych 16 stosowano różne kombinacje: interferon jednorazowo, reterapię interferonem, LAM jako lek pierwszego rzutu bądź LAM po nieskutecznym leczeniu IFN- $\alpha$  bez odpowiedzi serologicznej.

Na uwagę zasługuje wysoki odsetek (57/114 – 50%) samoistnej serokonwersji odnotowany w badanej grupie dzieci. W badaniach Zacharakisa i wsp. samoistna serokonwersja występowała u 11–19% badanych [16], w badaniach Hsu i wsp. u 66% [17]. Kao i wsp. obserwowali większy odsetek samoistnej serokonwersji w zakażeniach genotypem C w porównaniu z genotypem B [18]. LAM stosowana w leczeniu PZW B jest analogiem nukleozydowym. Skuteczność LAM w uzyskaniu serokonwersji HBe/anty-HBe szacuje się na 25–60% [19–21]. W materiale własnym skuteczność wyniosła 46%.

Serokonwersja HBe/anty-HBe nie oznacza całkowitej eliminacji wirusa. W procesie replikacji wirusa w zakażonym hepatocycie całość genomu zostaje przekształcona w formę kolistej nici, podwójnie domkniętej wiązaniami kowalencyjnymi, tworzącej cccDNA (*covalently closed circular DNA*), który nie ma wpływu na metabolizm hepatocytu, ale może przetrwać w jądrze hepatocytu tak długo, jak żyje komórka, a także może uruchamiać cykl replikacji HBV [22]. Aktualnie dostępne leki przeciwwirusowe nie eliminują cccDNA, dlatego celem leczenia przewlekłe-



go zakażenia HBV jest długotrwała supresja replikacji wirusa, co skutkuje redukcją zmian martwiczo-zapalnych i włókienia w wątrobie, zmniejszeniem ryzyka rozwoju HCC i związanej z tym śmiertelności. Serokonwersja w układzie HBe/anty-HBe wiąże się ze znacznym ograniczeniem replikacji wirusa, co skutkuje poprawą biochemicznych wykładników czynności wątroby [23, 24]. U analizowanych pacjentów nie oceniano poziomów HBV-DNA przed leczeniem IFN i/lub LAM i po jego zastosowaniu. Analiza wartości wirerii wykonana w czasie trwania badania wykazała, że HBV-DNA w ilości powyżej  $10^5$  kopii/ml stwierdzono u 90% pacjentów HBeAg(+) i jedynie u 6,4% pacjentów HBeAg(-). W badaniu własnym wykazano znamienne wyższe średnie wartości wirerii w grupie pacjentów z serokonwersją uzyskaną po stosowanym w przeszłości leczeniu IFN i/lub LAM w porównaniu ze średnią wirerią w grupie pacjentów, u których serokonwersja w układzie HBe/anty-HBe nastąpiła samoistnie. Nie obserwowano różnic w aktywności ALT w omawianych grupach. Powyższa obserwacja nie znajduje potwierdzenia w doniesieniach innych autorów i wymaga dalszych badań.

## Wnioski

Pomimo iż pacjenci HBeAg(-) wykazują niższą wirerię i niższą aktywność ALT w porównaniu z chorymi HBeAg(+), to jednak 23% tej grupy spełnia kryteria fazy klirensu immunologicznego i reaktywacji i wymaga dalszego leczenia przeciwwirusowego.

Wyjaśnienie przyczyn wyższej wirerii przy porównywalnej aktywności ALT występującej u pacjentów HBeAg(-) z serokonwersją w układzie HBe/anty-HBe uzyskaną po leczeniu w porównaniu z grupą z samoistną serokonwersją wymaga dalszych badań.

## Piśmiennictwo

- McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Diseases* 1985; 151: 599-603.
- Morgan M, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2009; 55: 5-22.
- Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 967-75.
- Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 254-65.
- Magdzik W, Czarkowski MP. Sytuacja epidemiologiczna wirusowego zapalenia wątroby typu B w Polsce w latach 1979-2004. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 471-80.
- Czarkowski MP, Cielebak E, Dacka P, et al. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2007 roku. Warszawa. PZH. Główny Inspektorat Sanitarny 2007. [www.pzh.gov.pl/oldpage/epi-meld/2007/Ch\\_2007.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epi-meld/2007/Ch_2007.pdf)
- Mozier-Lisewska I, Kowala-Piaskowska A, Figlerowicz M, et al. Epidemiologia i aspekty kliniczne zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u dzieci. *Pediatr Prakt* 2001; 9: 7-11.
- Visvanathan K, Lewin SR. Immunopathogenesis: role of innate and adaptive immune responses. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 104-15.
- Mulrooney-Cousins P, Michalak T. Persistent occult hepatitis B virus infection: Experimental findings and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5682-6.
- Creagh EM, O'Neill LAJ. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol* 2006; 27: 352-7.
- Evans A, Riva A, Cooksley H, et al. Programmed death 1 expression during antiviral treatment of chronic hepatitis B: Impact of hepatitis B e-antigen seroconversion. *Hepatology* 2008; 48: 759-69.
- Zein NN. Interferons in the management of viral hepatitis. *Cytokines Cell Mol Ther* 1998; 4: 229-41.
- Di Bisceglie AM. Long-term outcome of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1995; 22 (1 Suppl): 65-7.
- Korenman J, Baker B, Waggoner J, et al. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-34.
- Feinman SV, Berris B, Sooknaran R, et al. Effects of interferon-alpha therapy on serum and liver HBV DNA in patients with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1477-82.
- Zacharakis G, Koslincas J, Kotsiou S, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins: a cohort study with up to 12 years' follow-up in northern Greece. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2007; 44: 14-7.
- Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-7.
- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2004; 72: 363-9.
- Kamar N, Sandres-Saune K, Ribes D, et al. Effects of long-term lamivudine therapy in renal-transplant patients. *J Clin Virol* 2004; 31: 298-303.
- Liberek A, Szaflarska-Popławska A, Korzon M, et al. Lamivudine therapy for children with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2412-6.
- Koh H, Baek SY, Chung KS. Lamivudine therapy for Korean children with chronic hepatitis B. *Yonsei Med J* 2007; 48: 927-33.
- Caruntu FA, Molagic V. CccDNA persistence during natural evolution of chronic VHB infection. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14: 373-7.
- Ni YH, Chang MH, Chen PJ, et al. Viremia profiles in children with chronic hepatitis B virus infection and spontaneous e antigen seroconversion. *Gastroenterology* 2007; 132: 2340-5.
- Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, et al. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut* 2003; 52: 416-9.