



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**Fakulta biomedicínského inženýrství  
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**

**Vliv hemodialýzy na množství protilátek proti viru hepatitidy B v séru  
pacientů s poruchou ledvin**

**The effects of haemodialysis on blood levels of antibodies against  
hepatitis B virus in patients with renal impairment**

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví  
Studijní obor: Zdravotní laborant

Vedoucí práce: Mgr. Romana Šíroká, Ph.D.

**Hana Sedlářová**

---

**Kladno 2017**

## Zadání bakalářské práce

Student: **Hana Sedlářová**  
Obor: Zdravotní laborant  
Téma: **Vliv hemodialýzy na množství protilátek proti viru hepatitidy B v séru pacientů s poruchou ledvin**  
Téma anglicky: The effects of haemodialysis on blood levels of antibodies against hepatitis B virus in patients with renal impairment

### Zásady pro vypracování:

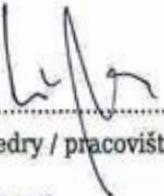
Předmětem bakalářské práce bude sledování hladiny protilátek proti viru hepatitidy B v séru u hemodialyzovaných pacientů. V teoretické části bakalářské práce bude popsána stavba a fyziologická funkce ledvin, základní rozdělení onemocnění ledvin, typy dialýz se zaměřením na hemodialýzu, dále bude vysvětlen princip dialýz a souhrn výhod a nevýhod jednotlivých typů, charakteristika původce hepatitidy B, objasnění antigenní struktury, popis choroby, léčba a prevence.

Praktická část práce bude zaměřena na sledování a porovnání hladin protilátek po aplikaci vakcíny u pacientů před zahájením dialýzy, v průběhu dialýzy a u pacientů, kteří prodělali onemocnění hepatitidy B před zahájením dialýzy.

### Seznam odborné literatury:

- [1] Dylevský, I. . Funkční anatomie, Praha: Grada, 1. vyd. , 2009, 532 s. , ISBN 978-80-247-3240-4
- [2] JULÁK, Jaroslav a PAVLÍK, Emil, Lékařská mikrobiologie pro zubní lékařství, Praha: Karolinum, 2010, ISBN 978-80-246-1792-3
- [3] TESAŘ, Vladimír a VIKLICKÝ, Ondřej, Klinická nefrologie, ed. 2. vydání, Praha: Grada, 2015, ISBN 978-80-247-4367-7
- [4] SILBERNAGL, Stefan a DESPOPOULOS, Agamemnon. Atlas fyziologie člověka., ed. 6. vydání, zcela přeprac. a rozš., Vyd. 3. , Praha: Grada, 2004, ISBN 80-247-0630-X

Zadání platné do: 11.09.2018  
Vedoucí: Mgr. Romana Široká, Ph.D.  
Konzultant: MUDr. Pavel Konopásek

  
vedoucí katedry / pracoviště

  
děkan

V Kladně dne 31.10.2016

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Vliv hemodialýzy na množství protilátek proti viru hepatitidy B v séru pacientů s poruchou ledvin vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 17. 5. 2017

.....  
Hana Sedlářová

## **Poděkování**

Děkuji vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Romaně Široké, Ph.D. za odborný dohled, ochotu vést moji bakalářskou práci a cenné rady při jejím zpracování. Dále děkuji panu primáři MUDr. Pavlovi Konopáskovi za konzultaci, vstřícnost a pomoc při zpracování především praktické části práce. A také děkuji celé rodině za dlouhodobou podporu při studiu.

## **Abstrakt**

Bakalářská práce s názvem „Vliv hemodialýzy na množství protilátek proti viru hepatitidy B v séru pacientů s poruchou ledvin“ je složena z teoretické a praktické části. V teoretické části je objasněna základní stavba a funkce ledvin. Také se zabývá rozdělením selhání ledvin a následně shrnuje jednotlivé možnosti náhrady funkce ledvin, kterými je peritoneální dialýza, hemodialýza a také transplantace ledvin. Největší pozornost je věnována objasnění principu hemodialýzy a jsou zde shrnuty její výhody a nevýhody. Dále popisuje původce hepatitidy B s podrobnější charakterizací jeho antigenní struktury a příznaků choroby, kterou způsobuje. Také možnosti léčby, prevence a očkování.

V praktické části je popsán princip metody stanovení hladiny anti-HBs na biochemickém analyzátoru ARCHITECT. V souboru naměřených hodnot protilátek anti-HBs, u pacientů z dialyzačního centra Fresenius Medical Care v Kladně, byla zkoumána hodnota hladin protilátek anti-HBs u skupiny pacientů před zahájením dialýzy, v jejím průběhu a u pacientů, kteří hepatitidu B prodělali již před zahájením hemodialýzy.

Bylo zjištěno, že hladiny protilátek anti-HBs v séru pacientů v průběhu hemodialýzy mají klesající tendenci a to jak u pacientů očkovaných před hemodialýzou tak v jejím průběhu i u těch, kterým byl podán tzv. booster. Pacienti, kteří hepatitidu B prodělali již před zahájením hemodialýzy, mají naopak v pozorovaném období 23 měsíců hladinu anti-HBs bez velkých výkyvů a změn.

## **Klíčová slova**

Ledviny; porucha funkce ledvin; hemodialýza; hepatitida B; anti-HBs.

## **Abstract**

Bachelor thesis "The effects of haemodialysis on blood levels of antibodies against hepatitis B virus in patients with renal impairment" is composed of a theoretical and practical part. The theoretical part of this bachelor thesis describes the anatomical structure and function of the kidneys. Further, thesis deals with the division of renal failure to acute and chronic and subsequently describes various possibilities of renal function replacement, such as peritonealdialysis, hemodialysis and renal transplantation. The greatest attention is paid to explanation of the principles of hemodialysis and in the thesis there are summarized advantages and disadvantages. The next part of the theoretical part of bachelor thesis is devoted to the causing agent of hepatitis B. This part contains information about the antigenic structure, description of the disease, treatment, prevention and vaccination.

The practical part of the bachelor thesis describes the methods of antibodies anti-HBs determination, using the ARCHITECT biochemical analyzer. The levels of antibodies anti-HBs in patients from the Frenicus Medical Care dialysis center in Kladno are monitored. The levels of antibodies in patients before hemodialysis, undergoing hemodialysis are measured. The last group of patients are patients, who went through hepatitis B prior the hemodialysis.

It was found, that the levels of anti-HBs in the serum of patients during the dialysis tend to decrease both in patients vaccinated before and during dialysis and those that were given „booster“. Patients, who have got through hepatitis B before dialysis, maintained the level of antibodies without major fluctuations and changes during the 23 days - observed period.

## **Keywords**

Ren; renal impairment; hemodialysis; hepatitis; anti-HBs.

## Obsah

1	Úvod.....	7
2	Současný stav.....	8
2.1	Stavba ledvin.....	8
2.2	Funkce ledvin.....	10
2.3	Poruchy funkce ledvin.....	11
2.3.1	Nedostatečnost ledvin.....	11
2.3.2	Selhání ledvin.....	11
2.4	Náhrada funkce ledvin.....	13
2.4.1	Peritoneální dialýza.....	14
2.4.2	Hemodialýza.....	16
2.4.3	Transplantace.....	20
2.5	Virus hepatitidy B.....	20
2.5.1	Charakteristika viru.....	20
2.5.2	Antigeny HBV.....	21
2.5.3	Sérologické markery.....	22
2.5.4	Přenos viru HBV.....	24
2.5.5	Popis choroby - hepatitida B.....	25
2.5.6	Prognóza.....	27
2.5.7	Prevence.....	27
2.5.8	Léčba.....	27
2.5.9	Očkování.....	28
3	Cíl práce.....	30
4	Metodika.....	31
4.1	Metoda stanovení anti-HBs.....	31
4.1.1	Obecný princip chemiluminiscence.....	31
4.1.2	Chemiluminiscenční imunoanalýza na mikročásticích.....	32
4.1.3	Biologický materiál a zásady před analýzou.....	32

4.1.4	Pracovní postup.....	33
4.1.5	Interpretace výsledků.....	34
5	Výsledky.....	35
6	Diskuze.....	44
7	Závěr.....	50
8	Seznam použitých zkratk.....	51
9	Seznam použité literatury.....	53
10	Seznam použitých obrázků.....	56
11	Seznam použitých tabulek.....	57



# 1 ÚVOD

Ledviny jsou velmi důležitým orgánem, který plní v organismu několik zásadních funkcí. Jednou z nich je vylučování odpadních látek z těla. Nepostradatelnou roli hraje tento párový orgán také při udržování vodní, elektrolytové a acidobazické rovnováhy nebo endokrinní činnosti. Proto selhávání funkce ledvin, které je rozdělováno na akutní a chronické, představuje pro organismus vážné problémy. Samotnou náhradu funkce ledvin lze řešit peritoneální dialýzou, hemodialýzou či transplantací ledvin.

Ze statistických údajů České nefrologické společnosti [34] z roku 2015 vyplývá, že 106 dialyzačních středisek poskytovalo svoji léčebnou péči 6 668 pacientům. Z nichž 6 203 pacientů bylo na hemodialýze a pouze 465 pacientů (6,9 %) bylo léčeno peritoneální dialýzou. Hemodialýza je účinnou náhradou selhání ledvin, která zastává funkci ledvin a umožňuje tak čištění krve. Přináší však pro pacienta celou řadu omezení a změn, se kterými se musí vyrovnat.

Jednou ze závažných komplikací pro hemodialyzovaného pacienta je zvýšené riziko vzniku infekčního onemocnění. Proto je popisován virus hepatitidy B jako původce jednoho z možných infekčních onemocnění, kterému je třeba u této skupiny pacientů předcházet. Ochrana každého hemodialyzovaného pacienta je zajišťována očkováním a následným monitorováním hladiny anti-HBs v séru v pravidelných intervalech. V souboru naměřených hladin anti-HBs u hemodialyzovaných pacientů je cílem zjistit imunitní odpověď pacientů po aplikaci vakcíny Fendrix.

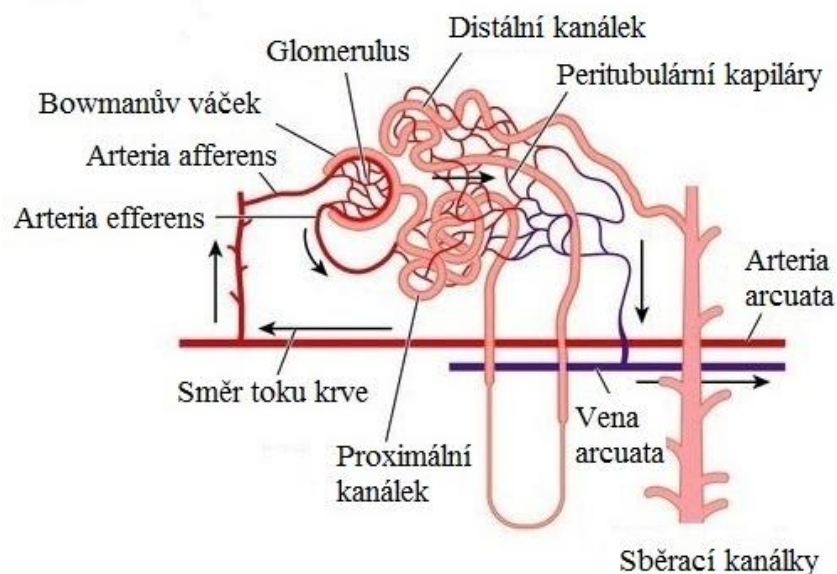
## 2 SOUČASNÝ STAV

Porucha funkce ledvin je u většiny pacientů diagnostikována až v pozdních fázích onemocnění, kdy funkce ledvin selhává a je třeba neodkladně zahájit léčbu. Při včasné diagnostice, v dřívější fázi onemocnění, by však mohla být doba zahájení dialýzy prodloužena a pacient by mohl být na léčbu lépe připraven. Možnou náhradu funkce ledvin umožňuje peritoneální dialýza, hemodialýza nebo transplantace ledvin. K největšímu rozvoji dialyzační metody došlo ve 20. století. Důležitým okamžikem se stal objev heparinu, který je pro provedení dialýzy díky své antikoagulační vlastnosti velmi důležitý. První úspěšnou dialýzu provedl Willem Kolff na konci druhé světové války. Od té doby postupně dochází ke zlepšování dialyzačních technik a rozšíření léčebné metody po celém světě [2].

### 2.1 Stavba ledvin

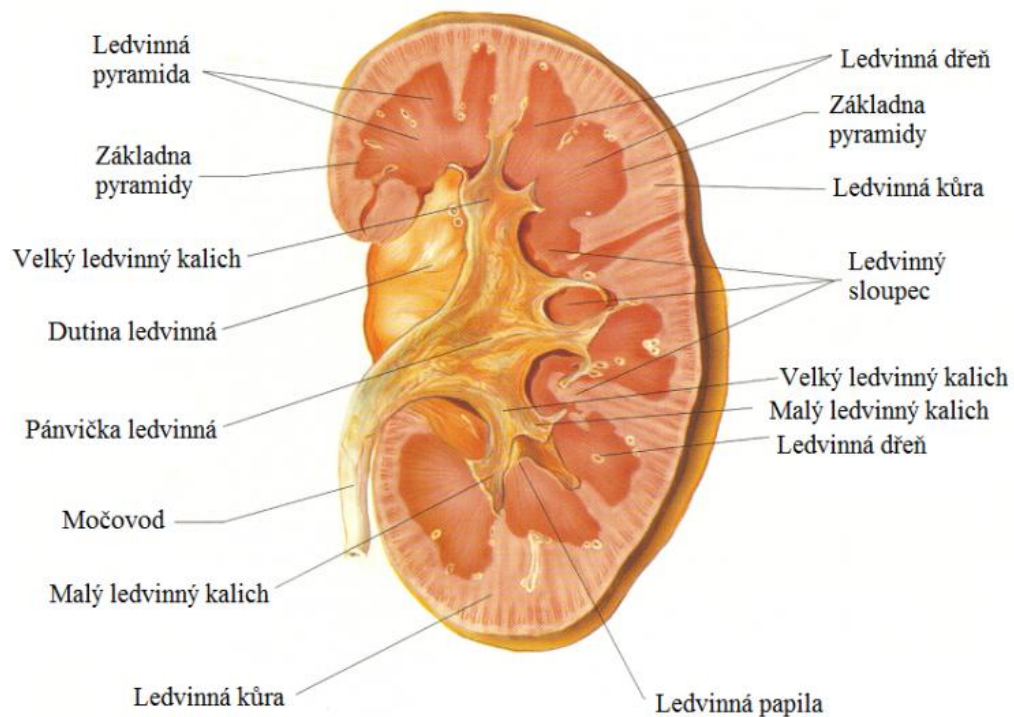
Ledviny jsou uloženy na obou stranách bederní páteře v retroperitoneálním prostoru. Jedná se o párový orgán typického fazolovitého tvaru, který je obalen tukovou vrstvou. Průměrná velikost tohoto orgánu je 12 x 6 x 3 cm a hmotnost 120 g. Tento orgán se na řezu makroskopicky dělí na dvě části - kůru (cortex renalis) a dřeň (medula renalis) [1].

Korová vrstva, která se nachází těsně pod pevným vazivovým pouzdem, obsahuje asi 800 000 - 1 200 000 nefronů. Nefron je základní a funkční jednotkou každé ledviny. Samotný nefron se skládá z několika částí, které popisuje obrázek níže (Obrázek 1) [2].



Obrázek 1 - Stavba nefronu [3] - upraveno

Z obrázku vyplývá, že nefron je tvořen z glomerulu a z ledvinových kanálků. Krev je do glomerulu přiváděna vas afferens a odváděna vas efferens. Glomerulus, tedy klubičko - síť kapilár, je umístěn do dvojvrstevného Bowmanova pouzdra, které s glomerulem tvoří tzv. Malpighiho tělísko. Ze štěrbin Bowmanova pouzdra, mezi vnitřním a zevním listem, začíná systém tří kanálků. Tyto kanálky se označují jako proximální kanálek, Henleova klička a distální kanálek. Distální kanálek pak přechází do sběracích kanálků, které však už nejsou součástí nefronu. Ty poté dále přechází z kůry do dřeňových pyramid ledviny. Na vrcholcích těchto pyramid se upínají ledvinové kalichy přecházející do ledvinové pánvičky. Na následujícím obrázku (Obrázek 2) jsou jednotlivé části (ledvinná pyramida, ledvinný kalich, ledvinná pánvička) popsány [1].



Obrázek 2 - Příčný řez ledvinou [4] - upraveno

Nejdelší část nefronu tvoří proximální tubulus, který je na svém začátku stočený a později přechází v přímou část. Další částí je Henleova klička. Ta má na začátku tlustší část, která přechází do dřeně, dále následuje sestupné raménko, tenká část vzestupného raménka a tlustý segment vzestupného raménka. Začátek distálního tubulu je přímý, ale později přechází v část stočenou. Spojovacím segmentem ústí do sběracího kanálku [5]. Sběrací kanálky ústí na vrcholcích dřeňových pyramid a poté přechází v ledvinné kalichy. Po spojení těchto kalichů vzniká ledvinná pánvička, které přechází do močovodu, má na svém povrchu sliznici s vrstevnatým přechodným epitelem. Objem pánvičky je 6 - 8 ml [6].

## 2.2 Funkce ledvin

Ledviny jsou velmi důležitým orgánem lidského těla. Plní řadu funkcí, tou nejdůležitější je vylučování odpadních látek, metabolických produktů a látek tělu cizích (např. léky). Dále je tento orgán velmi důležitý při regulaci vodní, elektrolytové a acidobazické rovnováhy a dlouhodobé regulaci krevního tlaku. V neposlední řadě jsou ledviny nepostradatelné v glukoneogenezi a jsou také endokrinním orgánem, který produkuje renin, prostaglandiny, erythropoetin a podílí se na metabolismu vitamínu D [6].

Princip funkce ledvin zajišťuje glomerulus, který pracuje jako filtr. Krev, která protéká každým glomerulem, je přechodem přes stěnu Bowmanova pouzdra očištěna a zbavena odpadních látek. Vzniká filtrát, který označujeme jako primární moč. Této tekutiny tělo vyprodukuje asi 180 l za den. Primární moč je upravována buňkami ledvinných kanálků za vzniku definitivní moče, jejíž množství se pohybuje okolo 2 - 2,5 l za den. Přes stěnu kanálků se zpět do krve resorbuje voda, sodík, draslík, vápník, aminokyseliny a cukry [1].

Tvorba moči v ledvinách je tedy zajištěna třemi základními ději a to glomerulární filtrací (GF), tubulární resorpcí (TR), metabolismem a tubulární sekrecí. Samotnou velikost glomerulární filtrace udává filtrační tlak („*poměr rozdílu tlaku ve vas afferens a efferens a tlaku v Bowmanově váčku*“ [[7], str. 226]), velikost filtrační plochy a permeabilita glomerulární membrány. Filtrační tlak je udržován v úzkém rozmezí a to pokud nedojde k výraznějšímu snížení krevního tlaku, tedy hypotenzi. GF je úměrná počtu nefronů, ale pouze za předpokladu vyloučení výraznějších změn v tloušťce a permeabilitě glomerulární membrány. Racek ve své knize uvádí, že: „*Tubulární resorpce dané látky je takový podíl z množství profiltrovaného v glomerulech, který se vstřebá v tubulech. Frakční exkrece (FE) je takový podíl dané látky z množství profiltrovaného v glomerulech, který je za stejnou časovou jednotku vyloučen v definitivní moči. Platí vztah, že profiltrované množství (GF) se rovná součtu množství vyloučeného (FE) a vstřebaného v tubulech (TR)*“ [[7], str. 229]. Z tohoto uvedeného vztahu vyplývá, že stačí pozorovat jen jeden ukazatel, kterým nejčastěji je FE. Je-li FE rovna 1,0 (100 %) odpovídá vyloučené množství profiltrovanému. Vyšší hodnota FE než 1,0 (vyšší než 100 %) svědčí o větší secernaci než vstřebávání. A pokud je FE hodnota rovna 0 znamená to, že je látka v tubulech kompletně resorbována [7].

Konečným produktem všech procesů probíhajících v ledvinách je moč. Objem a složení této tekutiny je ovlivněno řadou faktorů. Mezi tyto faktory bezpochyby patří příjem tekutin, dieta, tělesná hmotnost, věk, fyzická aktivita, teplota a vlhkost prostředí. Dospělý člověk vyloučí asi 500 - 2 000 ml moči za den o hustotě 1,015 - 1,025 kg/m<sup>3</sup>. Moč je kyselá, pH se pohybuje okolo 5,5 a je tvořena z 95 % vodou [8].

## **2.3 Poruchy funkce ledvin**

Příčinou poruchy ledvin je poškození nefronu. Nefron může mít poškozenou buď jednu část - glomerulus nebo část druhou - tubuly. Většina onemocnění však dříve či později postihuje obě části nefronu. Poruchy ledvin dělíme podle tíže a rychlosti vzniku [7].

### **2.3.1 Nedostatečnost ledvin**

Nedostatečnost ledvin je stav, při kterém je vnitřní prostředí ledvinami udržováno stabilní pouze při sníženém příjmu bílkovin, regulovanému příjmu tekutin a minerálů a při omezené fyzické námaze. Laboratorně se tento stav projevuje odlišnými hodnotami, v porovnání se zdravým člověkem, hodnoty mohou být však po delší dobu stabilní, i když na jiné úrovni a to obvykle vyšší [7].

### **2.3.2 Selhání ledvin**

Naopak selhání ledvin je stav, při kterém už není možné vnitřní prostředí udržet stabilní ani po dodržení výše uvedených podmínek (sníženém příjmu bílkovin, regulovanému příjmu tekutin a minerálů ani při omezené fyzické námaze). Laboratorně lze tento stav odhalit pozorováním stále se zhoršujících a narůstajících hodnot ledvinných parametrů. Selhání ledvin rozlišujeme akutní a chronické [7].

#### **▪ Akutní selhání ledvin**

Akutní selhání ledvin (AKI - acute kidney injury) je vážný život ohrožující stav, který je velmi často způsoben jiným akutním onemocněním. Příčin tohoto selhání je tedy celá řada. Obecně se jedná o příčiny prerenální (oběhové), renální (parenchymové) a postrenální (obstrukce močových cest) [9].

Diagnostika AKI je po splnění jedné z následujících podmínek:

1. *Absolutní vzestup sérového kreatininu o více než 26,5  $\mu\text{mol/l}$ .*
2.  *$\geq 1,5$ násobný vzestup kreatininu oproti výchozí hodnotě, která je známá nebo předpokládána z předchozích 7 dní.*
3. *Diuréza  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  po dobu 6 hodin [[2], str. 335].*

AKI je v klinické medicíně velmi častou komplikací terapie. Rozděluje se na komunitní a nozokomiální. Komunitním akutním selháním ledvin se rozumí selhání získané mimo zdravotnické zařízení. Vzniká v důsledku rychle progredující glomerulonefritidy, intersticiální nefritidy, obstrukce vývodných cest močových nebo sekundárních faktorů. Zatímco nozokomiální AKI je stav získaný v nemocnici. Příčinou tohoto selhání může být sepse, nefrotoxicita (antibiotika, chemoterapeutika, antivirotika atd.), velké chirurgické výkony, hypovolemie a kardiogenní šok [2].

Dlouhodobá i krátkodobá prognóza pacientů je AKI nezávisle ovlivňována. Ukázalo se, že mortalita hospitalizovaných pacientů je okolo 20 %, pokud se jedná o kriticky nemocné pacienty, pak je mortalita 40 - 55 %. Dlouhodobým důsledkem AKI je trvalá závislost na dialyzační léčbu u asi 12 % přeživších pacientů a 19 - 31 % pacientů má známky chronického postižení ledvin [2].

#### ▪ **Chronické selhání ledvin**

Viklický definuje chronické onemocnění ledvin (CKD - chronic kidney disease) jako abnormality ledvinné struktury nebo funkce po dobu delší než 3 měsíce, které ovlivňují zdraví. Zdůraznění tří měsíců v této definici má význam pro odlišení od AKI, která má zcela jinou diagnostiku, léčbu, příčiny a následky [2]. CKD představuje závažné onemocnění, které má nejen medicínské, ale také sociální důsledky. Pacient většinou netrpí subjektivními potížemi. Z toho důvodu toto onemocnění bývá často diagnostikováno a léčeno až v pozdních stádiích [10].

K nejčastějším onemocněním, která vedou k CKD, patří například: diabetická nefropatie, chronická glomerulonefritida, chronická intersticiální nefritida, hypertenze nebo polycystická degenerace ledvin. Samotné primární onemocnění ledvin či následky dlouhodobého poškození ledvin jiným onemocněním představují možná rizika, která postihují více systémů a jsou příčinou chronického selhání ledvin. Další rizikové faktory,

kteřé také ovlivňují vznik chronického onemocnění ledvin, se můžou rozdělit na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Typickým neovlivnitelným rizikovým faktorem je vyšší věk, pohlaví nebo genetické předpoklady. Všechny statistiky léčby dialyzovaných pacientů ukazují, že častější výskyt onemocnění je u mužů než u žen [11].

Charakteristickým znakem tohoto stavu je proteinurie, která vzniká v důsledku kompenzačního mechanismu ledvin. Nepoškozené glomeruly mají snahu udržet funkci ledvin, a to zvýšením intraglomerulárního tlaku za vzniku hyperfiltrace. Na zvýšení intraglomerulárního tlaku se především podílí angiotensin II. Tato látka, však způsobuje glomerulární hypertrofii, hyperplazii, zvýšení permeability, zvýšenou tvorbu cytokinů a růstových faktorů [10].

Při progresi CKD pod určitou hodnotu již kompenzační mechanismy nestačí a dochází k zadržování nebo poklesu vylučování mnoha látek (iontů, uremických toxinů - urea, aromatické aminy, léků) a tím k rozvoji mnoha komplikací a poškození jiných orgánů. Příznaky CKD jsou proto nespecifické a často pacienta nevedou k návštěvě odborníka. Ani laboratorní diagnostika v tomto případě není jednoznačná. Nejčastěji stanovovanými analyty jsou kreatinin a urea. Toto vyšetření je běžně dostupné a to i jako statimové. Hladina kreatininu v séru je však nespecifickým ukazatelem. Nezávisí pouze na aktuální funkci ledvin, ale ovlivňuje ji řada faktorů, mezi které patří věk, pohlaví, přísun bílkovin, hmotnost a další. Z toho je zřejmé, že diagnostika je velmi náročná a individuální. Pokud se ale podaří odhalit CKD včas, pacient má dobré předpoklady pro zlepšení prognózy, klinického stavu a kvality života. Díky tomu mohou být spolu s vhodnou léčbou náhrady funkce ledvin oddáleny o řadu let, a pacient pak vstupuje na léčbu připraven [10].

## **2.4 Náhrada funkce ledvin**

Mezi existující možnosti náhrady funkce ledvin (RRT - renal replacement therapy) patří dialýza nebo transplantace ledvin. Pro indikaci RRT musí být funkce ledvin v 5. stadiu CKD. Rozdělení jednotlivých stádií CKD jsou uvedeny v tabulce níže (Tabulka 1). Toto rozdělení je založeno na stanovení GF, která je u CKD 1 normální nebo vysoká, u CKD 2 lehce snižená, CKD 3A má GF lehce až středně sniženou. Za to u CKD 3B je už GF středně až těžce snižená a u CKD 4 těžce snižená a u CKD 5 se tedy jedná o selhání ledvin. Důležitým analytem pro klasifikaci a především prognózu CKD je také albumin, který se měří v moči [2], [10].

Tabulka 1 - Stádia chronického selhání ledvin [10] - upraveno

Stádium		GF (ml/min.)	Komentář
CKD 1		> 90	Normální hodnoty GF - ke stanovení diagnózy CKD 1 je nutný patologický nález na ledvinách neovlivňující jejich funkci.
CKD 2		60 - 89	Mírné zhoršení funkce ledvin jako u CKD 1.
CKD	3A	45 - 59	Diagnostika CKD 3 - CKD 5 je postavena výhradně na snížení GF pod 60 ml/min.
	3B	30 - 44	-
CKD 4		15 - 29	-
CKD 5		< 15	-

#### 2.4.1 Peritoneální dialýza

Peritoneální dialýza, jako jedna z možných léčebných metod, se používá k léčbě chronického selhání ledvin. Tato metoda je založena na odstraňování látek a vody přes peritoneum do dialyzačního roztoku, který je napuštěn v dutině břišní. Dialyzační roztok si pacient napouští sám ručně (metoda CAPD - Continual Ambulatory Peritoneal Dialyso) nebo pomocí přístroje (metoda APD - Automatad Peritoneal Dialysis). Pacient má do dutiny břišní trvale zaveden peritoneální katétr. Peritoneální dialýzu si pacient provádí sám doma a do dialyzačního centra přichází pouze na kontrolu [12].

##### ▪ Princip peritoneální dialýzy

Princip peritoneální dialýzy je založen na přestupu látek z krve do dialyzačního roztoku. Dialyzační roztok je napuštěn do peritoneální dutiny a jako dialyzační membrána slouží peritoneum. Peritoneální membránu tvoří několik vrstev, a to mezoteliální buňky, bazální membrána, mezibuněčná hmota obsahující kolagenní a elastická vlákna a stěny kapilár představující největší překážku pro výměnu látek [2].

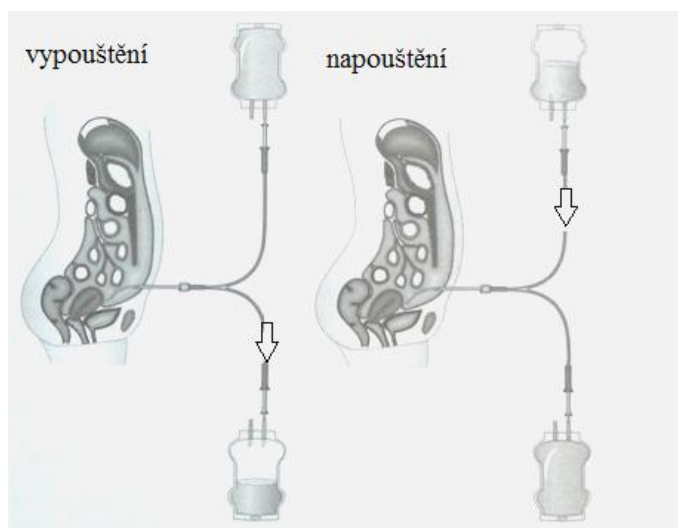
Přes tuto polopropustnou membránu přechází minerály, močovina, kreatinin a další látky podle velikosti molekuly a koncentračního spádu. Nevýhodou peritoneální dialýzy je možný přestup bílkovin velkými póry. Rozdílný osmotický tlak mezi kapilárou a dialyzačním roztokem umožňuje odstranění vody z organismu [12].



K vypouštění a napouštění dialyzačního roztoku do peritoneální dutiny slouží peritoneální katétr. Katétr se zavádí laparoskopicky v celkové anestezii. Dnes se používá katétr se dvěma dakronovými manžetami. Pod peritoneem zůstává vnitřní manžeta a zevní manžeta je umístěna v podkoží asi 2 cm od vyústění katétru [2].

#### ▪ **Dialyzační roztok**

Dialyzační roztok obsahuje látky (sodík, chloridy, vápník, hořčík, bázi) upravující, po vstřebání do organismu, metabolickou acidózu. Součástí tohoto roztoku je také glukóza, která zvyšuje osmotickou aktivitu dialyzačního roztoku a zajišťuje tak ultrafiltraci. Existují dialyzační roztoky s různou koncentrací glukózy (1,5 %, 2,5 %, 4,25 %). Tesař a Viklický uvádí, že: „Čím vyšší je koncentrace glukózy, tím více vody se z organismu za jinak stejných podmínek odstraní“ [[2], str. 440]. Glukózu lze nahradit aminokyselinami nebo icodextrinem, který je polymerem glukózy. Jako báze se do roztoku přidává laktát nebo hydrogenuhličitan či kombinace obou. Dialyzační roztok se dodává ve vacích o objemu 1 500 - 3 000 ml, nejčastěji 2 000 ml. Typicky se jedná o soubor dvou vaků spojených „Y“ konektorovým systémem, kdy jeden z vaků je naplněn dialyzačním roztokem a druhý je prázdný. Do tohoto vaku pak odtéká dialyzační roztok z peritoneální dutiny. Níže zobrazený obrázek (Obrázek 3) vystihuje proces napouštění a vypouštění dialyzačního roztoku. Krátce před použitím se dialyzační roztok ohřívá na 37 °C. Negativní vlastností dialyzačního roztoku je jeho toxicita při dlouhodobém používání, neboť poškozuje peritoneum. Způsobuje také novotvorbu kapilár, poškození mezotelií, zvyšuje fibroprodukcii, uvolňování zánětlivých cytokinů. Důsledkem těchto dějů dochází k fibróze peritonea [2].



Obrázek 3 - Schéma výměny dialyzačního roztoku [30] - upraveno

#### ▪ **Indikace a kontraindikace PD**

V případě nemožnosti vytvoření cévního přístupu pro hemodialýzu je PD absolutní indikací. Ale naopak pokud bude mít pacient poškozené peritoneum a srůsty není možné PD zahájit, v tomto případě je tedy absolutní kontraindikací. A i když se ukázalo, že až 80 % pacientů s CKD by bylo schopno si PD provádět, pouze asi 10 - 30 % tento léčebný postup opravdu využívá [2].

#### ▪ **Výhody a nevýhody dialýzy**

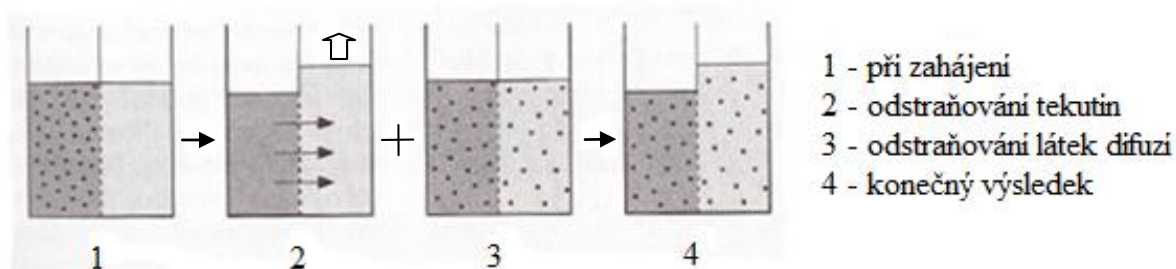
K hlavním výhodám peritoneální dialýzy jistě patří možnost výměny dialyzačního roztoku v prostředí domova samotným pacientem, který do dialyzačního centra přichází pouze jednou za měsíc na kontrolu. Je tedy ušetřen pětihodinovému pobytu v dialyzačním centru třikrát za týden, jako je tomu u hemodialýzy. Tato metoda současně pacienta nijak neomezuje v jeho aktivitách, zaměstnání, koníčcích a cestování, protože rozvrh výměn lze s tímto ohledem přizpůsobit, tak aby je mohl provádět. Na druhou stranu je tato metoda pro pacienty složitější. Vyžaduje znalost a správné řešení komplikací peritoneální dialýzy, protože si pacient dialyzační roztok vyměňuje sám. Současně musí znát příznaky peritonitidy a správně vyhodnotit stav hydratace, podle kterého si zvolí roztok se správnou koncentrací glukózy [12].

### **2.4.2 Hemodialýza**

Hemodialýza (HD) představuje léčebný postup náhrady funkce ledvin sloužící k odstraňování látek jako je např. draslík, močovina a nadbytek vody z krve. Toto odstraňování látek probíhá na základě difuze látek mezi krví a dialyzačním roztokem pomocí polopropustné dialyzační membrány za předpokladu funkčního cévního přístupu pacienta [2], [11].

#### ▪ **Princip**

Dialýza, jakožto fyzikální jev, umožňuje pomocí semipermeabilní membrány oddělování látek z roztoků o různé molekulové hmotnosti. Semipermeabilní membrána odděluje v dialyzátoru krev od dialyzačního roztoku. Transportním mechanismem umožňující oddělování látek se stala difuze a filtrace (konvekce). Oba tyto děje popisuje následující obrázek (Obrázek 4), na kterém je možné vidět přestup látek difuzí a filtrací během HD [25].



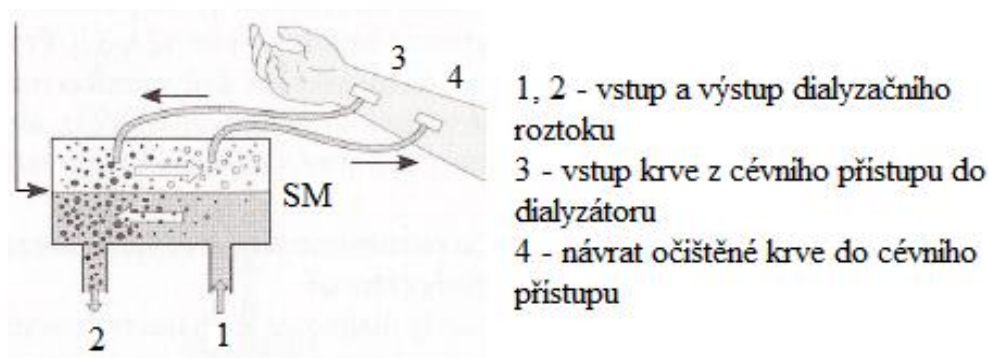
Obrázek 4 - Difuze a filtrace [25] - upraveno

Difuzí rozumíme transport látek semipermeabilní membránou podle koncentračního gradientu. To znamená z prostředí o vyšší koncentraci látek do prostředí o nižší koncentraci. Rychlost prostupu látek se určuje rozdílem koncentrací mezi dvěma roztoky, velikostí molekul roztoku a póry membrány a také elektrickým nábojem membrány. Přestup látek rozpuštěných v roztoku přes membránu filtrací udává konvekce. Množství odstraněné tekutiny tímto způsobem je dáno membránovým tlakovým gradientem a udává jej součin množství filtrátu a koncentrace látky v něm. Semipermeabilní membránou prochází kromě rozpouštědla také látky v něm rozpuštěné [25].

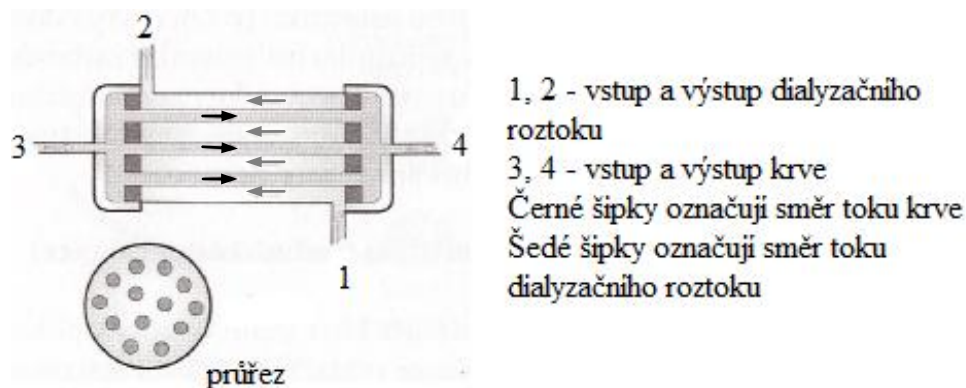
Samotné vycytávání některých látek membránou udává adsorpce. Adsorpce závisí na náboji povrchu membrány, která tuto vlastnost má. Typy membrán rozlišujeme podle jejich původu na přírodní a syntetické. Za nejstarší a nejdéle používanou přírodní membránou se považuje membrána celulózová. Po chemické stránce se jedná o komplex karbohydrátového polymeru, který se nachází v bavlně, dřevě, vlně a rostlinách. I po chemickém zpracování volné hydroxylové skupiny zůstávají a vzniká regenerovaná celulóza. Výhodou volných hydroxylových skupin pro HD je pevnost vláken a velká rychlost difuze i při malých pórech pro látky s nízkou molekulovou hmotností. Nevýhodou však je horší biokompatibilita. O syntetických membránách lze mluvit jako o termoplastech, které mají velkou schopnost filtrace i adsorpce a mají vyšší biokompatibilitu. Protože ale představují velké riziko ultrafiltrace, musí mít přístroje ultrafiltraci volumetricky měřenou a musí se používat ultračistá voda, která toto riziko snižuje. Nevýhodou představuje možnost ztrát bílkovin při jejich adsorpci na stěnu a vyšší cena [25].

V dnešní době se používaným dialyzátorem stal dialyzátor kapilární. Obrázek 5 níže popisuje schéma čištění krve v dialyzátoru. Jednotlivé typy se liší výrobcí, kteří uvádí druhy dialyzátorů podle typu membrán, způsobu sterilizace, velikosti plochy a další. Samotný dialyzátor je tvořen pouzdem obsahujícím vstup a výstup krve a dialyzačního

roztoku. Uvnitř proudí krev v kapilárách. Kapilára má průměr 150 - 250  $\mu\text{m}$  a tloušťku stěny 7 - 50  $\mu\text{m}$ . Počet kapilár, pohybující se v tisících (20 000 a více), spolu s jejich délkou udávají velikost plochy, která se nejčastěji pohybuje okolo 1 - 2  $\text{m}^2$ . První cesta, která se v dialyzátoru rozlišuje, je kapilární. V ní krev proudí jednotlivými kapilárami. Naopak v druhé cestě - dialyzační proudí dialyzační roztok v protisměru mezi kapilárami. Obě cesty je možné vidět znázorněné na obrázku níže (Obrázek 6) [25].



Obrázek 5 - Schéma očištění krve v dialyzátoru [25] - upraveno



Obrázek 6 - Schéma dialyzátoru [25] - upraveno

#### ▪ Sledované a monitorované parametry u hemodialyzovaných pacientů

Kontrola a pravidelné sledování pacienta v hemodialyzačním programu patří ke standardnímu postupu při léčbě. Běžně se ověřuje účinnost a bezpečnost léčby, monitorování klinického a laboratorního stavu. Cílem těchto kontrol je včasné rozpoznání možných komplikací a sestavení dalšího individuálního léčebného plánu [2].

Během každého vyšetření před zahájením hemodialýzy se provádí orientační vyšetření s posouzením hydratace, měřením krevního tlaku (TK), tepové frekvence a kontroly cévního přístupu. Podrobnější vyšetření celkového stavu je zaměřené na klinické

posouzení výživy a hydratace, zhodnocení orientace, pohyblivosti, zjištění základních zrakových a sluchových funkcí a schopnosti rozumět a spolupracovat. Dále detailní vyšetření stavu kůže, vyšetření hlavy, krku a hrudníku [2].

Do standardního postupu při kontrole pacienta patří také laboratorní vyšetření. Jedná se o měsíční kontroly tzv. „měsíční“ nebo „velké“. Krev na vyšetření se odebírá před zahájením dialýzy a před podáním léků, které zabraňují srážení krve v mimo tělním oběhu (heparin či nízkomolekulární heparin). Paletu stanovovaných analytů si každého pracoviště určuje praxí. Měsíční kontrola však minimálně zahrnuje stanovení Na, K, Ca, P, urey, kreatininu, celkové bílkoviny, aminotransferázy, glykemie, krevního obrazu. Dále podle praxe pracoviště bývá také často vyšetřován ferritin, transferin, sérové Fe, saturace transferinu, markery hepatitid, jaterní testy, metabolismus lipidů, kostní metabolity,  $\beta_2$  - mikroglobulin, u diabetiků glykovaný hemoglobin (Hb). Samozřejmě se při vstupu do dialyzačního léčení pacientovi stanoví krevní skupina, protilátky proti CMV, EBM, HIV a hepatitidám [2].

Koncentrace řady látek se během dialýzy mění, a proto je třeba interpretaci výsledku zohledňovat vzhledem k časovému vztahu dialyzační metody. Nemalá část hodnot u dialyzovaných pacientů bývá zvýšena z důvodu selhání ledvin, je však za potřebí každé vyšetření důkladně a pečlivě vyhodnotit. Příčinou zvýšených hodnot nemusí být vždy jen selhání ledvin. Často daná komplikace má mírnější klinický obraz než u zdravé populace, ale riziko a důsledky jsou více nepříznivé [2].

#### ▪ **Výhody a nevýhody**

Pozitivní stránku tohoto léčebného postupu představuje vyšší intenzita očišťování krve během časového úseku. Dále přesné stanovení a zajištění ultrafiltrace, konstantní a definované vlastnosti dialyzátoru a také nižší ztráty bílkovin během dialýzy. Stinnou stránkou hemodialýzy je cévní přístup, který s sebou přináší řadu rizik a komplikací ať už infekce, nedostatečný krevní průtok, trombózy a stenózy. Potřeba antikoagulace mimotělního okruhu, výkyvy složení vnitřního prostředí a objemu tělesných tekutin a nutnost pravidelných a časově náročnějších pobytů v dialyzačním centru patří k nevýhodám, které pacientovi přináší řadu omezení [2].

### 2.4.3 Transplantace

Transplantace představuje již rutinní zákrok, který se používá více než 60 let. První transplantace v České republice byla provedena v roce 1961. Transplantovaný orgán může pocházet od zemřelého nebo žijícího dárce. Ročně je v České republice transplantována ledvina asi 350 pacientům [10].

Transplantace se provádí jako léčba první volby, pokud není kontraindikovaná a je dostupná. Předností je, že nahrazuje jak vylučovací, tak regulační a metabolicko-endokrinní funkci ledvin. Tedy pokud transplantace proběhne úspěšně, pak se jedná o jedinou metodu, která téměř úplně obnovuje homeostázu vnitřního prostředí [2].

## 2.5 Virus hepatitidy B

### 2.5.1 Charakteristika viru

Původcem hepatitidy B patří mezi viry z čeledi *Hepadnaviridae*. Poprvé byl popsán antigen viru jako tzv. australský antigen v krvi australského domorodce, ale protože byl poté nalezen také u Američanů a Evropanů s hemofilií a leukemií bylo zjištěno, že se jedná o povrchový antigen viru hepatitidy B [13]. Hepatitida B byla dříve označována jako sérová žloutenka. Důvod označení byl v objevení přenosu tohoto viru z krevních derivátů a při transfuzích. V asi 5 - 10 % případů přechází do chronického stádia a může se vyvinout cirhóza ale i karcinom jater [14].

Jak již bylo zmíněno, virus se řadí do čeledi *Hepadnaviridae*, rodu *Orthohepadnavirus*. Virion HBV představuje Daneova částice o průměru 42 nm. Virion je tvořen proteinovou kapsidou kubické symetrie a obalu s průměrem 22 nm z glykoproteinů, proteinů a lipidů. Proteinkináza, polymeráza a vlákno DNA tvoří dřeň virionu [15].

Jedná se o obalený DNA virus s cirkulárním, dvouřetězcovým vláknem, kdy + řetězec je kratší. Neobvyklý a složitý proces replikace tohoto viru Schindler ve své knize popisuje takto: „*Virus používá přechodně RNA, která se zpětně kopíruje na DNA. Polymeráza P je reverzní transkriptáza. Virus po splynutí pronikne fúzí do buňky, obnaží se genom, virová polymeráza ho v jádře zkompletuje a buněčná RNA-polymeráza ho transkribuje do několika menších molekul a jedné velké molekuly RNA, která slouží*

*i reverzní transkriptáze jako vzor pro syntézu - provazce DNA. Na něm se pak syntetizuje + provazec, přičemž RNA je dezintegrována. Pak se virion v cytoplasmě zkompletuje, a buď se z buňky uvolní, nebo vstoupí do dalšího replikačního cyklu. Z buňky se také uvolňují nekompletní viriony jako HBsAg“ [[17], str. 157].*

Genom viru hepatitidy B, který je tvořen DNA obsahující 3 200 bazí, má velkou kódovací kapacitu a obsahuje čtyři geny kódující antigeny HBV. Jedná se o tyto geny:

- gen P - kódující DNA polymerázu a obkružující většinu virového genomu
- gen S - kódující HBsAg a geny dvou oblastí pre-S (pre-S1, pre-S2), které kódují místo vazebného receptoru hepatocytu
- gen C - kódující HBcAg a HBeAg
- gen X - aktivující virové a buněčné promotory [16]

HBV patří k velmi odolným virům. Tuto odolnost představuje termorezistence, která vyplývá ze schopnosti v séru přežít více než 6 týdnů při teplotě 32 °C a více než 4 hodiny při teplotě 60 °C. Odolnost a termorezistentní vlastnosti jsou překonány až při 98 °C po dobu 2 minut nebo formaldehydem při 37 °C až po 72 hodinách [15].

### 2.5.2 Antigeny HBV

#### ▪ **HBsAg (tzv. australský antigen)**

Jedná se o povrchový antigen, který je tvořen z proteinů S (small), M (medium), L (large). Tyto proteiny hrají důležitou roli při adhezi na povrch hostitelské buňky. Epitop, neboli antigenní determinanty, jsou pro všechny kmeny stejně jako dva páry alelických determinant d-y a w-r společné. Z toho vyplývá, že vzájemnou kombinací alelických determinant existují čtyři antigenní typy viru a to adw, adr, ayw, ayr [18].

#### ▪ **HBcAg (tzv. core antigen)**

Nukleokapsidový protein, který se nachází v cytoplasmě hostitelské buňky. Protein má schopnost vytvářet autoagregaci kapsidy, a to i bez nukleoproteinu [18].

#### ▪ **HBeAg**

Jde o solubilní glykoprotein kódovaný stejným genem jako HBcAg. Ten vzniká pouze při množení viru. Sekvence AMK, kterou obsahuje, určuje posttranslační glykosylaci

v Golgiho aparátu a vylučování přes buněčnou membránu. Také tento antigen slouží jako důležitý marker aktivity infekce [18].

### 2.5.3 Sérologické markery

#### ▪ **HBsAg a anti-HBs**

Testy na průkaz těchto antigenů vyžadují vysokou senzitivitu, protože průkaz jakéhokoli množství má velký diagnostický význam. A to proto, že nález HBsAg ať už v krvi či jiných tělních tekutinách svědčí jak o přítomnosti genů, které jsou exprimovány na proteiny HBs tak o přítomnosti replikujícím se virovém genomu. Přítomnost HBsAg a anti-HBs v séru bývá u 10 - 20 % pacientů trpících chronickou hepatitidou, ale pouze přítomnost HBsAg má prognostický význam [16].

Až po sérokonverzi (což je děj, během kterého se vyvíjí specifické protilátky v důsledku infekce nebo očkování a můžou se tyto protilátky prokázat vyšetřením vůči mikroorganismům v krevním séru) se vyskytují anti-HBs v séru. U některých pacientů mohou anti-HBs v séru přetrvávat po celý život a tím poskytovat dlouhodobou imunitu, ale u jiných pacientů se může hladina anti-HBs měnit. Pokud je u pacienta test na průkaz přítomnosti HBsAg negativní znamená to, že není infikován HBV. Pokud se ale pacient nachází v inkubační době hepatitidy nebo je infekce latentní a inaktivní a přesto má potenciál k reaktivitě, anebo je HBsAg přítomen v séru jen ve velmi nízkých koncentracích, které není možné testy zachytit, může být výsledek považován za falešně negativní [16].

#### ▪ **HBeAg a anti-HBe**

Oba, antigen i protilátka, jsou nejčastěji vyšetřovány součastně. HBeAg je velmi často považován za marker replikace HBV a infekivity. HBeAg se nachází v sérech s vysokým procentem přenosu infekce HBV z matek - nosiček na dítě nebo od pacientů na zdravotnický personál [16].

U pacientů s akutní infekcí a schopností buňky odpovědět na antigenní podnět nastává tvorba specifických protilátek tedy sérokonverze HBeAg na anti-HBe brzy a před sérokonverzí HBsAg na anti-HBs. Naopak u chorob chronických může sérokonverze nastat až za roky nebo desítky let. V těchto případech se s HBeAg nacházejí v séru také HBV DNA. Sérokonverze anti-HBe je často provázena vymizením HBV DNA



ze séra a remisí onemocnění jater. Nález protilátek anti-HBe bývá nejčastěji u nosičů s viremii a chronickou hepatitidou, ale mohou se také nacházet u zdravých nosičů HBsAg bez viremie. Samotná přítomnost protilátek anti-HBe v séru pro diagnózu nehraje zásadní a důležitou roli, protože je třeba pozitivní nález hodnotit v komplexu s klinickým stavem a virologickým profilem HBV. Pouze v sérech s pozitivním HBsAg je prováděno měření HBeAg. Jak Stránský uvádí ve své knize: „*Anti-HBe se mohou vyskytnout s/anebo bez HBsAg nebo anti-HBs, ale nikdy bez anti-HBc*“ [[16], str. 23]. Měření HBeAg má důležitý prognostický význam u akutní hepatitidy B [16].

#### ▪ **HBcAg a anti-HBc**

HBcAg se nachází v infikovaných hepatocytech, jedná se o nitrobuněčný antigen, a proto ho nenalzáme v séru. Zatím co anti-HBc se může v séru prokázat po celý průběh infekce HBV, a to převážně ve formě IgM. Přítomnost IgM anti-HBc je nezbytným ukazatelem diagnózy akutní hepatitidy B a jedná se o jediný marker, který je prokazatelný během periody okna mezi vymizením HBsAg a objevením anti-HBs v séru. Nález protilátky IgM anti-HBc ale může být při zhoršení chronické hepatitidy B, což představuje diagnostický problém, a to především v endemických oblastech. Dlouhodobě přetrvávající IgG anti-HBc spolu s anti-HBs svědčí o prodělané akutní hepatitidě a také o HBsAg pozitivních osobách, přecházejících do chronické infekce HBV [16].

#### ▪ **Izolovaná anti-HBc**

Izolovanou anti-HBc lze nalézt u akutní hepatitidy B v periodě okna, kdy anti-HBc je nejčastěji třídy IgM, dále při poklesu na neprokazatelné koncentrace po uzdravení z akutní hepatitidy B a také při poklesu titru HBsAg v séru pod cut-off hodnotu detekce při dlouholeté chronické infekci HBV. Klinický význam izolované anti-HBc není zcela jasný. Pokud se hodnotí jedinec s izolovanou anti-HBc testy by měli být prováděny opakovaně, a to hlavně u radioimunotestu a zůstane-li i potom výsledek pozitivní měl by být pacient vyšetřen na IgM anti-HBc pro vyloučení nedávné infekce HBV. U pacienta, který trpí chronickým onemocněním jater, by měl být testován HBV DNA pro vyloučení infekce HBV s nízkou úrovní replikace [16].

Tabulka 2 níže shrnuje výskyt jednotlivých antigenů a protilátek u jednotlivých stavů. Díky tomuto přehledu je možné pozorovat, které antigeny a protilátky budou pozitivní

nebo negativní u virové aktivity, hojící se akutní hepatitidy, zdravého nosiče, core okna, po přestálém onemocnění nebo vakcinaci.

Tabulka 2 - Profily sérových markerů HBV [18] - upraveno

HBsAg	anti-HBs	anti-HBc		HBeAg	anti-HBe	HBV DNA	Význam
		IgM	IgG				
+	-	+	+	+	-	+	virová aktivita (wild virus)
+	-	+	+	-	+/-	+	virová aktivita (precore-minus varianta)
+	-	+	+	-	+/-	-	hojící se akutní hepatitida
+	-	-	+	-	+/-	-	zdravý nosič
-	-	+	+	-	-	-	core okno
-	+	-	+	-	+/-	-	imunita po přestálém onemocnění
-	+	-	-	-	-	-	imunita po vakcinaci

#### ▪ HBV DNA v séru

Replikaci HBV se pozoruje pomocí kvalitativních i kvantitativních testů, a to hybridizačními testy, amplifikovanými větvenými testy nebo polymerázovou řetězovou reakcí (PCR). Nejméně citlivým testem je hybridizace a nejcitlivější pak PCR. I po uzdravení z akutní hepatitidy B se může v séru nalézat HBV DNA, a to i několik let po vyléčení. Virus se vyskytuje v játrech, mononukleárech periferní krve a v imunitním systému (IS). Tento virus se prokazuje pouze nejcitlivějším testem tedy PCR. I chronická infekce HBV je doprovázena vymizením HBV DNA ze séra, a to po samovolné nebo léčebné sérokonverzi HBeAg, ale jen v testech PCR zůstává pozitivní. Výjimkou jsou pacienti mající sérokonverzi HBsAg. Ale i to už dnes tak úplně neplatí, protože u menšího počtu pacientů může i při vyloučení HBsAg HBV DNA přetrvávat v séru [16].

#### 2.5.4 Přenos viru HBV

HBV se vyskytuje především v krvi ale také v jiných tělních tekutinách (sliny, mateřské mléko, sperma, vaginální sekret), ale až v tisíckrát nižších koncentracích. K přenosu viru

však stačí jen velmi malé množství, které je dostatečné i v tělních tekutinách. Možný přenos viru je pohlavním stykem, přenos v rodině, z matky na dítě, škrábnutím nebo kousnutím, transfuzí krve nebo krevními deriváty, transplacentárně jen velmi vzácně. Nejčastěji se tedy přenáší parenterálně nebo sexuálně. Přenos vázaný na nosičství nebo akutní onemocnění je pak vertikální nebo perinatální cestou. Do nejčastěji postižené skupiny osob hepatitidou B patří narkomané, homosexuálové a heterosexuálové. Riziková skupina osob zahrnuje pacienty s chronickou hemodialýzou, osoby s mentálním postižením (u kterých se virus přenáší kontaktem krve se slinami) a zdravotnické pracovníky [19], [29].

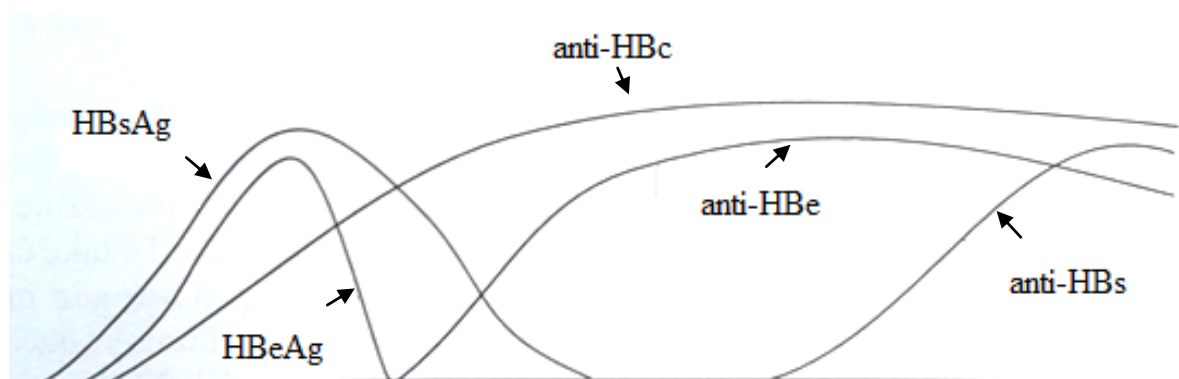
### **2.5.5 Popis choroby - hepatitida B**

HBV je velmi odolným virem. Jedná se o 50krát až 100krát infekčnější vir než je virus HIV. Likvidace viru se podaří až autoklávováním. Inkubační doba onemocnění se pohybuje v rozmezí 30 až 180 dní. Počáteční příznaky onemocnění jsou nespecifické, patří mezi ně například únava, nechutenství, bolest hlavy, bolest svalů nebo subfebrilie. 1 - 2 dny před nástupem ikteru se objevuje tmavá moč. Ikterická fáze trvá 1 až 3 týdny a postihuje asi 30 - 50 % pacientů. Ostatní nemocní překonávají anikterickou formu a stávají se často chronickými nosiči tohoto onemocnění [20].

#### **▪ Akutní hepatitida B**

Jedná se o ohraničené onemocnění postihující játra, během kterého, dochází k nekróze hepatocytů a akutnímu zánětu. V séru se vyskytuje HBsAg a IgM anti-HBc a onemocnění trvá asi 1 - 6 týdnů. Celkový průběh antigenů a protilátek u akutní hepatitidy B znázorňuje obrázek níže (Obrázek 7). Klinické příznaky se vyskytují asi u 30 - 50 % pacientů, kteří jsou hospitalizováni s ikterem na infekčním oddělení. Ale většina pacientů, tj. 50 - 70 %, prodělá toto onemocnění bez klinických příznaků s minimálními subjektivními příznaky. Průběh onemocnění lze rozdělit na tři fáze. První fáze, tzv. inkubační doba trvající asi 75 dní, začíná od chvíle nákazy a končí objevením prvních příznaků. Tato fáze je doprovázena nespecifickými příznaky, mezi které patří únava, nechutenství, bolesti v pravém podžebří a nauzea. Preikterická fáze, která trvá 3 - 7 dní, je druhou fází tohoto onemocnění. Vyznačuje se zvýšenou teplotou, žaludeční nevolností, bolestí v kloubech nebo kožní vyrážkou. Poslední fáze akutní hepatitidy pak průměrně trvá 2 - 3 týdny. Během této doby se zhoršuje únava a nechutenství, pacienti mají světlou stolicí a pociťují

svědění pokožky a může dojít k úbytku hmotnosti, a to až o 10 kg. Zlepšování těchto příznaků svědčí o rekonvalescenci. [16].



Obrázek 7 - Průběh antigenů a protilátek u akutní hepatitidy B [16] - upraveno

### ▪ Chronická hepatitida B

Vývoj chronické hepatitidy B nezávisí jen na replikaci viru, ale také na imunitní odpovědi hostitele. Mezi další faktory, které ovlivňují progresi choroby, se řadí také pohlaví, pití alkoholu a současná infekce dalšími viry. U chronické infekce HBV se rozlišují dvě klinické varianty odlišující se od sebe systémem HBeAg/anti-HBe. Příčinou HBeAg pozitivní chronickou hepatitidou B je wild typ HBV, kdežto anti-HBe pozitivní chronická hepatitida B je většinou způsobena e-minus precore mutantou, která nedokáže tvořit HBeAg. Mezi charakteristické znaky anti-HBe pozitivní mutanty patří intermitentní vzplanutí virémie, nekroticko-zánětlivé změny v játrech a zvýšená aktivita transamináz. Po dlouhou dobu mohou zůstat tato vzplanutí bez klinických příznaků. Obvykle toto období končí až selháním jater a odhalením jaterní cirhózy [16].

Laboratorním ukazatelem chronické infekce HBV je zvýšená aktivita ALT a AST, mírně zvýšená alkalická fosfatáza, gamaglutamyltranspeptidáza nebo laktikodehydrogenáza. Dlouhodobě sledovaným nosičům HBsAg kolísají transaminázy, aktivita AST je obvykle nižší než ALT. Může být mírně zvýšený IgG a bilirubin v séru, albumin a protrombinový čas jsou ve fyziologickém rozmezí. Laboratorní nález se s postupem onemocnění a vznikem cirhózy mění. Poměr AST/ALT stoupá také spolu s aktivitou ALP a GMT. Naopak koncentrace albuminu klesá a protrombinový čas se prodlužuje. Lze také nalézat autoprotilátky a imunoglobulin IgA. Stoupající bilirubin, klesající albumin a výrazně prodloužený protrombinový čas představují špatné prognostické příznaky. Sérologické vyšetření má velký význam nejen pro zjištění stadia hepatitidy, ale také pro předběžnou prognózu a způsob léčby. U infekce wild typem HBV v séru přetrvává HBeAg

a HBV DNA ve vysokých koncentracích. Při infekci e-minus mutantou se v séru vyskytuje pozitivní anti-HBe a hodnoty HBV DNA jsou spíše střední nebo nízké [16].

### **2.5.6 Prognóza**

Dárci krve s pozitivní HBsAg a s normální aktivitou transamináz a bezpříznakoví nosiči HBsAg s normální aktivitou transamináz a minimálním histologickým nálezem mají dobrou prognózu. I pacienti s trvalou odpovědí po protivirové léčbě interferony s vyloučením HBV DNA a dlouholetou remisí onemocnění patří do skupiny pacientů s poměrně dobrou prognózou. Nejisté vyhlídky jsou u dětských infekcí, které mají vysokou chronicitu a špatnou odpověď na protivirovou léčbu. Svou roli také samozřejmě hraje věk. Dospělý pacienti do 40 let mají na protivirovou léčbu lepší odpověď než pacienti starší. Horší prognóza se může předpokládat u pacientů s dlouhotrvající aktivní virovou replikací a s pozitivním HBV DNA v séru nebo u pacientů s cirhózou jater. Rozvoj a šíření jaterního onemocnění ovlivňuje řada faktorů, mezi které například patří pití alkoholu, vliv glukokortikoidů nebo imunosupresivní léčba [16].

### **2.5.7 Prevence**

K důležitým preventivním krokům, zabraňujících šíření tohoto viru, patří vyšetřování krevních dárců, vakcinace a změna chování osob v rizikových skupinách (likvidace použitých jehel a stříkaček, sterilizace chirurgických nástrojů, vakcinace zdravotnického personálu a novorozenců) [16],[21].

### **2.5.8 Léčba**

Léčebné postupy jsou zaměřeny na inhibici - zastavení replikace viru a zabránění progresi - šíření klinického onemocnění. Během léčby, která je dlouhodobá a nákladná se doporučuje monitorovat virovou nálož v séru či plazmě pomocí kvantitativní metody. Monitoring se provádí v pravidelných intervalech a to nejprve v den zahájení léčby, po 3 až 4 týdnech a dále po třech měsících až do ukončení léčby. Pokud se během monitorování zjistí, že pacient na léčbu nereaguje, může se léčebný postup modifikovat [18].

Léčba je obecně založena na injekčním podávání látek, mezi které patří například pegylovaný interferon alfa-2a (PEG-IFN), interferon alfa (IFN) tzv. konvekční,

klasický nebo standardní, lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir, tenofovir, tenofovir a emtricitabin v kombinaci, telbivudin [28].

Pegylovaný IFN alfa-2a patří mezi nejúčinnější lék s dosaženou sérokonverzí HBeAg/anti-HBeAg, HBsAg/anti-HBs nebo setrvalou virologickou odpovědí. Podává se podkožně jednou týdně v dávce 180 µg po dobu 48 týdnů u pacientů s pozitivním i negativním HBeAg. Konvekční IFN alfa se podává subkutánně 4 - 6 měsíců třikrát týdně nebo 4 měsíce denně a to u pacientů s pozitivním HBeAg. Lamivudin se podává dospělým pacientům, kteří mají kreatininovou clearance >50 ml/min, každý den v dávce 100 mg. Nevýhodou tohoto léku je tvorba mutant HBV, která léčbu často doprovází a pacienti jsou na lamivudin částečně nebo úplně rezistentní. Výskyt těchto mutant s délkou léčby roste. Také adefovir dipivoxil způsobuje vznik rezistentních mutant HBV, a protože je současně méně účinný a dražší než tenofovir, není doporučován k léčbě dosud neléčených pacientů. Doporučená dávka je 10 mg denně. Mezi účinný inhibitor replikace HBV s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence patří entecavir. Podává se denně perorálně 0,5 mg. Výsledky studií uvádí, že je účinnější než lamivudin nebo adefovir dipivoxil a také účinně působí na mutanty viru rezistentní na lamivudin. Tenofovir se může bez problému podávat v mnohem vyšších dávkách než adefovir dipivoxil, a to díky tomu, že je méně neurotoxický. Jedná se o látku, která je strukturně podobná adefovir dipivoxilu a účinně působí také na mutanty viru rezistentních na lamivudin [28].

### 2.5.9 Očkování

Protože je prevence hepatitidy B důležitá, provádí se v České republice od roku 2001 celoplošné očkování u všech dětí v prvních měsících života a od dovršení 12. do dovršení 13. roku, pokud už nebyly očkovány dříve. V dospělosti se očkování aplikuje například osobám, které jsou přijaty do ústavů sociální péče, mají být nebo jsou zařazeny do pravidelných dialyzačních programů, žijí ve společné domácnosti s nemocným virovou hepatitidou nebo bacilonosičem, jsou vystaveni zvýšenému nebezpečí infekce nebo těm, kteří se poranili kontaminovanou injekční jehlou a jejich titr anti-HBs protilátek je nižší než 10 mIU/ml [22], [23].

Mezi komerčně vyráběné vakcíny patří: Engerix-B (rekombinantní vakcína proti hepatitidě typu B), Fendrix (rekombinantní adjuvovaná vakcína proti hepatitidě B), Twinrix Adult/Paediatric (kombinovaná vakcína proti hepatitidě typu A a typu B pro

dospělé nebo děti) a dětské kombinované vakcíny s obsahem vakcinační složky proti hepatitidě typu B [23].

Zesílenou vakcínu proti hepatitidě typu B představuje Fendrix. Tato vakcína je určena k očkování pacientů s renální insuficiencí. Kromě základního vakcinačního HBsAg antigenu (20 µg/dávka) vakcína zahrnuje také kovalentně navázaný kostimulační adjuvans v podobě monofosforyl-lipidu A (50 µg/dávka). Ten díky specifické vazbě s toll-like receptory makrofágů a dendritických buněk umožňuje uvolnění velkého množství zánětlivých cytokinů podílejících se na zesílení imunitní odpovědi. Současně je také bohatě imunogenní, což způsobuje tvorbu specifických protilátek proti němu [23].

Očkování touto vakcínou pacientům s renální insuficiencí se provádí do deltového svalu a to v očkovacím schématu ve čtyřech dávkách. První dávka je podána ve zvolený den, druhá za 1 měsíc, třetí dávka za 2 měsíce a čtvrtá dávka 6 měsíců po první dávce. Nesmí se podávat při akutním onemocnění pacienta a i toto očkování s sebou může nést nežádoucí účinky, kterými může například být bolest hlavy, poruchy zažívání, únava, otok nebo zarudnutí v místě vpichu [24].

U dialyzovaných pacientů a pacientů s chronickým renálním onemocněním se pozoruje horší postvakcinační imunitní odpověď. Proto se musí očkovat zvýšenou vakcinační dávkou (tj. 40 µg/dávka), nebo více než třemi dávkami, které jsou aplikovány standardně osobám bez onemocnění ledvin. Jak uvádí ve své knize Petráš s K. Lesnou: „*I když její indukovaná bezprostřední postvakcinační séroprotektce, tj. jeden měsíc po kompletním očkování, se od rozšířeného schématu očkování konvenční vakcínou příliš neliší, rozdíl se posléze pozoruje v délce jejího přetrvávání*“ [[23], str. 152]. Zároveň také uvádí, že asi 3 % očkováných pacientů touto vakcínou vyžaduje tzv. booster dávku. Booster představuje posilující dávku pro pacienty, kteří po očkovacím cyklu úspěšně vytvořili protilátky. Ale protože jejich titr protilátek v průběhu léčby v séru klesá, podává se jim třeba i jedna dávka očkování, na kterou dobře reagují tvorbou protilátek [23].

### **3 CÍL PRÁCE**

Cílem bakalářské práce je sledování a porovnání hladin protilátek anti-HBs u skupin pacientů s poruchou funkce ledvin po aplikaci vakcíny Fendrix před zahájením dialýzy, v průběhu dialýzy a u skupiny pacientů, kteří prodělali onemocnění hepatitidy B před zahájením dialýzy.



## 4 METODIKA

Naměřené hodnoty protilátek anti-HBs pro zpracování praktické části bakalářské práce byly získány od dialyzačního centra Fresenius Medical Care - DS, s.r.o., které poskytuje dialyzační péči pacientům s poruchou ledvin. Společnost sídlí v areálu Oblastní nemocnice Kladno, a.s. V následující kapitole je popsána metoda stanovení protilátek anti-HBs - ARCHITECT Anti-HBs, kterou byly hodnoty měřeny v klinické laboratoři této nemocnice, se kterou společnost spolupracuje. Naměřené hodnoty byly zpracovány do grafů, které byly vytvořeny pomocí Microsoft Office Excel 2007.

### 4.1 Metoda stanovení anti-HBs

Metoda ARCHITECT Anti-HBs pracuje na principu chemiluminiscenční imunoanalýzy na mikročásticích. Umožňuje kvantitativní stanovení protilátek proti povrchovému antigenu anti-HBs. Vhodným biologickým materiálem pro toto vyšetření je plazma nebo sérum. Přítomnost protilátek anti-HBs v séru pacienta je důležitým ochranným faktorem před infekcí virem hepatitidy B. Potvrdilo se, že vakcinace proti hepatitidě B stimuluje imunitní systém k jejich tvorbě a umožní tak ochranu těla před infekcí HBV [26].

Vyšetření se proto velmi často používá ke zjištění účinnosti vakcinace. Slouží však také k monitorování rekonvalescence jedinců, kteří infekci hepatitidy B prodělali. Nález protilátek anti-HBs a klesající množství antigenu viru hepatitidy B (HBsAg) svědčí o již odeznívajícím onemocnění. Pokud se detekují protilátky anti-HBs u asymptomatických jedinců může to znamenat, že tito jedinci přišli do kontaktu s HBV [26].

#### 4.1.1 Obecný princip chemiluminiscence

Měření chemiluminiscenční aktivity se obecně zaměřuje především na buňky fagocytů, které umožňují sledovat jejich oxidační vzplanutí, a patří k nejvýhodnějším kvantitativním metodám. Oxidačním vzplanutím na zánětlivý podnět reagují z fagocytů hlavně neutrofilů, a to tvorbou vysoce reaktivních kyslíkových metabolitů. Tento děj se vyznačuje tvorbou peroxidu vodíku, který vzniká přes superoxid redukcí molekulárního kyslíku. Peroxid vodíku se dále využívá jako substrát v myeloperoxidázové reakci. Produktem těchto dějů jsou fotony emitované elektronově excitovanými stavy. Emisi lze pozorovat jako

chemiluminiscenci fagocytů, která je vyvolána přidáním stimulu. Stimul (např.: phorbol-myristát-acetát PMA) tak aktivuje fagocyty a díky přímé aktivaci proteinkinázy C aktivuje NADPH oxidázu. Stimul se může použít také korpuskulární, díky němu jsou v reakci zahrnuty také interakce mezi daným ligandem a membránovými receptory na fagocytech, přenos signálu a až poté aktivace NADPH. Vznikající chemické světlo se zesiluje chemikálií - luminolem. Díky této metodě lze pozorovat spontánní aktivitu chemiluminiscence a také aktivitu stimulovanou příslušným stimulem. Samotná intenzita chemiluminiscence se hodnotí pomocí chemiluminiscenčního přístroje, kdy k nejdůležitějšímu parametru pro hodnocení oxidačního vzplanutí patří vrchol chemiluminiscenční odpovědi a čas potřebný k jeho dosažení. Je důležité nezapomenout, že každý vzorek je vyšetřován nejméně v dubletu [27].

#### **4.1.2 Chemiluminiscenční imunoanalýza na mikročásticích**

Konkrétně metoda ARCHTECT Anti-HBs je dvoukroková imunoanalýza. V prvním kroku dojde ke smíchání vzorku s paramagnetickými mikročásticemi. Tyto částice jsou potaženy rekombinantním HBsAg a navazují se na ně protilátky anti-HBs ze vzorku. Během druhého kroku se přidává konjugát rekombinantní HBsAg s akridiniem. Mezi jednotlivými kroky se reakční směs promývá a na závěr se přidávají roztoky Pre-Trigger a Trigger. Výsledné množství protilátek anti-HBs je přímo úměrné signálu, který je detekován optickým systémem [26].

#### **4.1.3 Biologický materiál a zásady před analýzou**

Jako biologický materiál pro analýzu metodou ARCHTECT Anti-HBs je vhodné použít vzorek lidského séra (a to i séra odebraného do separačních zkumavek) nebo plazmy odebranou do draselné soli EDTA, citrátu sodného, ACD, CPDA-1 a sodné soli heparinu. Při odběru je nutné dodržet správný postup a zásady bezpečnosti práce, aby nedošlo k znehodnocení biologického vzorku a tak zkreslení výsledků. Metoda neumožňuje stanovení analytu v jiném biologickém materiálu. Pro dosažení optimálních výsledků je důležité, aby vzorek plazmy či séra neobsahoval fibrin, erytrocyty a jiné pevné částice. Proto je třeba před samotnou analýzou provést centrifugaci a v případě, že není možné analýzu provést hned, je nutné dodržet správnou teplotu a nepřekročit dobu skladování [26].

#### 4.1.4 Pracovní postup

- Důležitým krokem před prvním vložením reagenční soupravy do přístroje je promíchání opakovaným převrácením lahvičky, které zamezí případnému usazení mikročástic.
- Reagenční souprava se vloží do analyzátoru a ověří se, zda jsou k dispozici všechny potřebné reagenty a na všech reagenčních lahvičkách jsou nasazena septa.
- U primárních nebo alikvotních zkumavek je nutné se ujistit, zda obsahují dostatečný objem vzorku pacienta.
- Kalibrátory i kontroly se opatrně promíchají a do příslušných vzorkových nádobek se nadávkuje požadované množství.
- Vzorky se vloží do analyzátoru a zahájí se zpracování stisknutím klávesy RUN. Dojte k následujícím krokům:
  - Systém ARCHITECT i Systém přemístí vzorek do pipetovací části.
  - Dále reakční nádobu vloží do procesní části.
  - Nanesený vzorek přenesse do reakční nádoby.
  - Nádobu posune o jednu pozici a přenesse do ní mikročástice.
  - Následně vše promíchá, inkubuje a reakční směs promyje.
  - Do reakční nádoby přidá konjugát.
  - Opět promíchá, inkubuje a promyje reakční směs.
  - Přidá roztoky Pre-Trigger a Trigger.
  - Změří emitované chemiluminiscenční záření a určí množství protilátek anti-HBs ve vzorku.
  - Do nádoby na tekutý odpad odsaje obsah reakční nádoby a samotnou reakční nádobu přemístí do sběrné nádoby na pevný odpad a vypočítá výsledek.
- Pro zajištění optimálního výkonu se provádí pravidelná údržba analyzátoru [26].

Pokud je naměřená hodnota protilátek anti-HBs vyšší než 1 000 mIU/ml, je takový vzorek označen jako > 1 000.00 mIU/ml a je vhodné jej naředit. Důležitým krokem pro získání adekvátního výsledku je kalibrace. Ta se provádí změřením kalibrátorů 1 a 2 v duplikátu, ověřením hodnot kalibrátorů zda se nachází v rozmezí a dále proměřením všech hladin kontrol anti-HBs. Kalibrátor je nutný zpracovávat

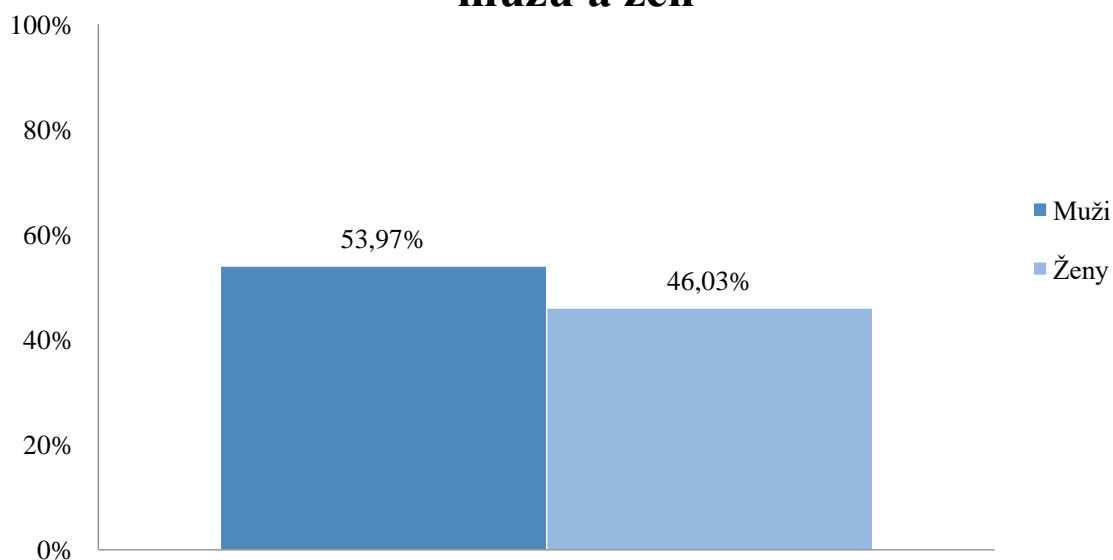
přednostně, a jakmile je kalibrace akceptována a uložena do paměti analyzátoru, je možné následně vyšetřovat vzorky bez další kalibrace. Další kalibraci je třeba provést v případě, že je použita nová výrobní šarže reagenční soupravy nebo se hodnoty kontrol nachází mimo stanovená rozmezí. Je doporučeno provést měření pozitivní a negativní kontroly, a to z důvodu ověření kalibrace metody. Obvykle jedenkrát v průběhu 24 hodin každého dne provozu [26].

#### **4.1.5 Interpretace výsledků**

Dle kritérií metody ARCHITECT Anti-HBs jsou vzorky s hodnotami koncentrace  $< 10,00$  mIU/ml považovány za nereaktivní a vzorky s hodnotami  $\geq 10,00$  mIU/ml se považují za reaktivní [26].

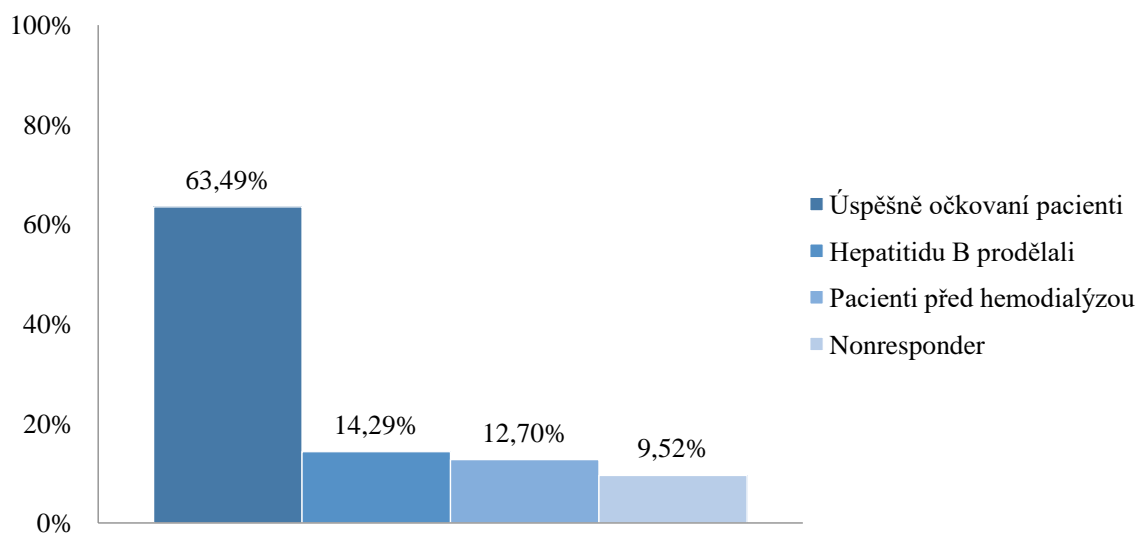
## 5 VÝSLEDKY

### Procentuální zastoupení dialyzovaných mužů a žen



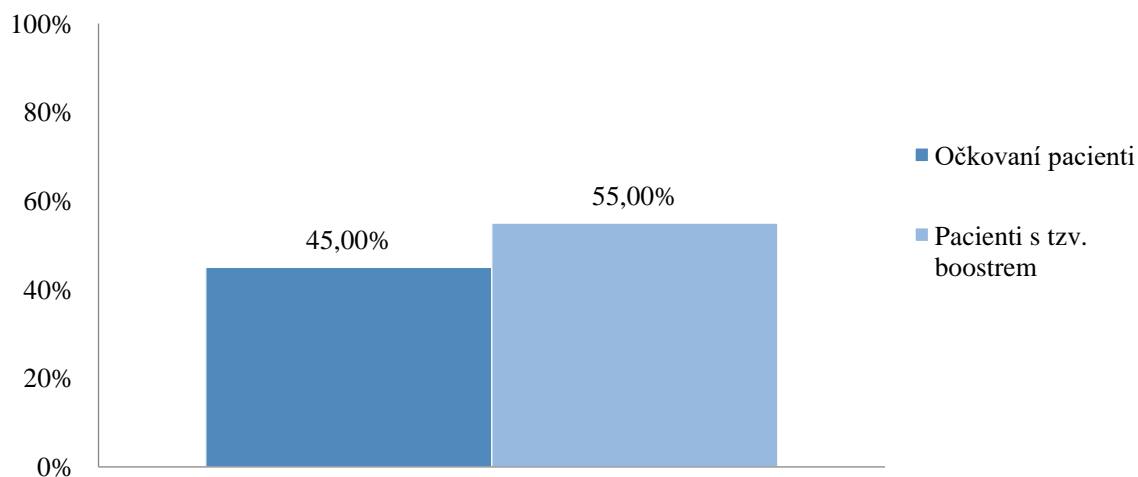
Obrázek 8 - Procentuální zastoupení dialyzovaných mužů a žen

### Procentuální zastoupení dialyzovaných pacientů



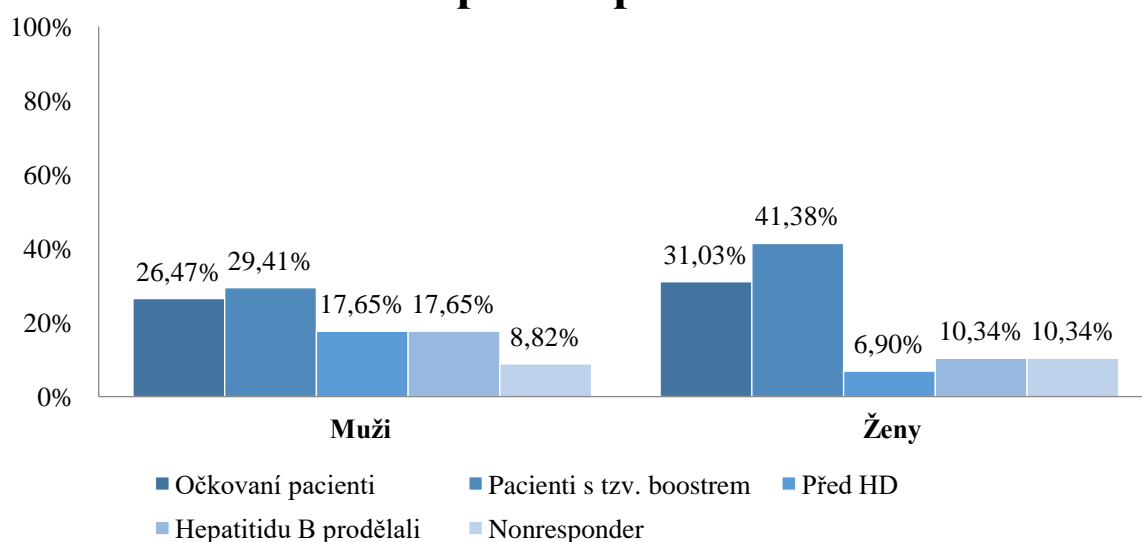
Obrázek 9 - Zastoupení jednotlivých skupin dialyzovaných pacientů

## Procentuální zastoupení pacientů očkovaných nebo s tzv. boostrem



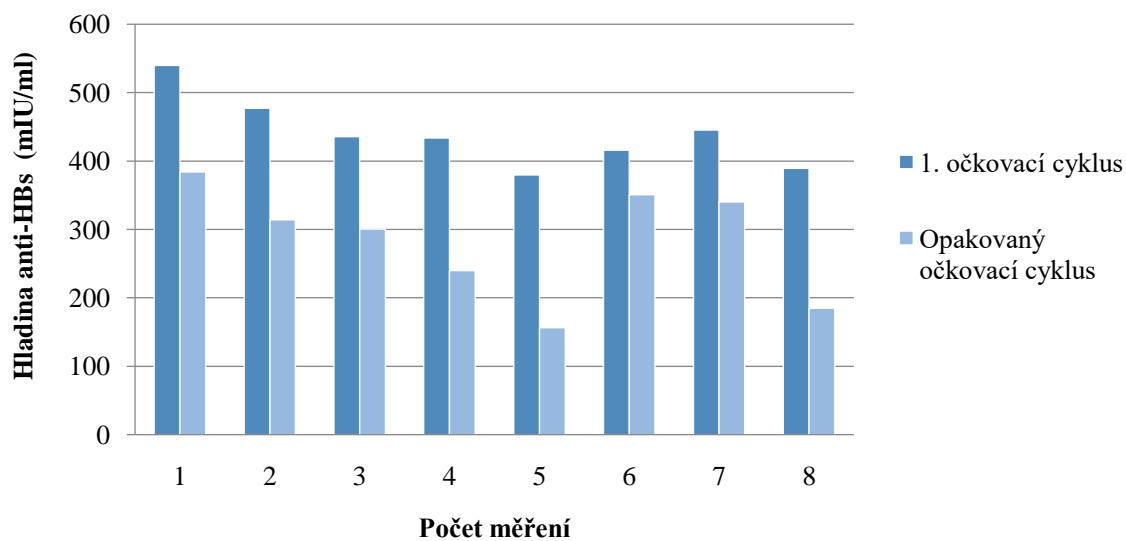
Obrázek 10 - Procentuální zastoupení pacientů po očkování nebo tzv. boostru

## Procentuální zastoupení jednotlivých skupin dle pohlaví



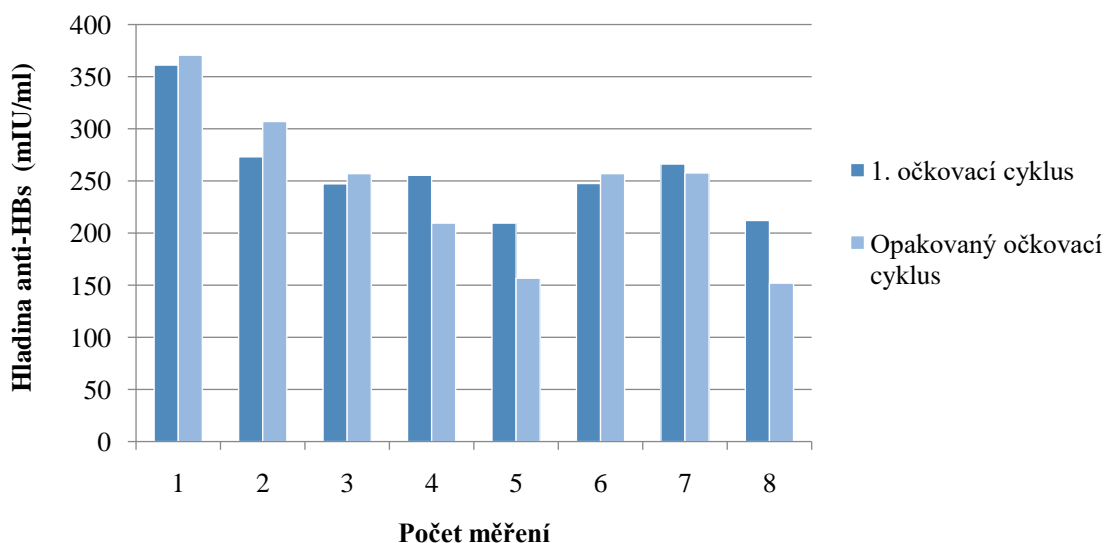
Obrázek 11 - Procentuální zastoupení jednotlivých skupin u mužů a žen

## Průměrná hladina protilátek anti-HBs u očkovaných pacientů



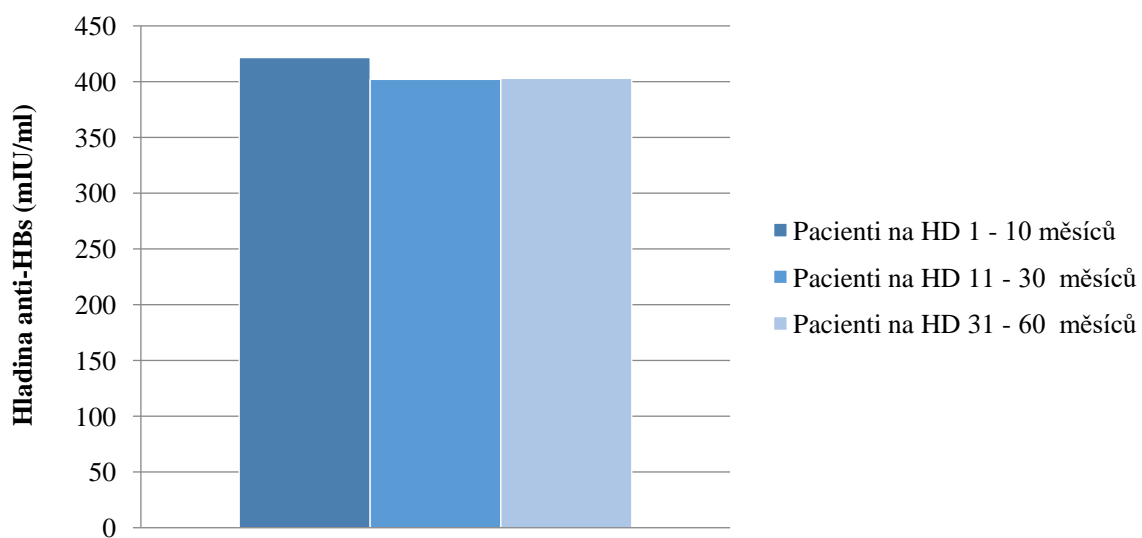
Obrázek 12 - Průměrná hladina Ab anti-HBs u očkovaných pacientů

## Hladina protilátek anti-HBs u očkovaných pacientů - medián



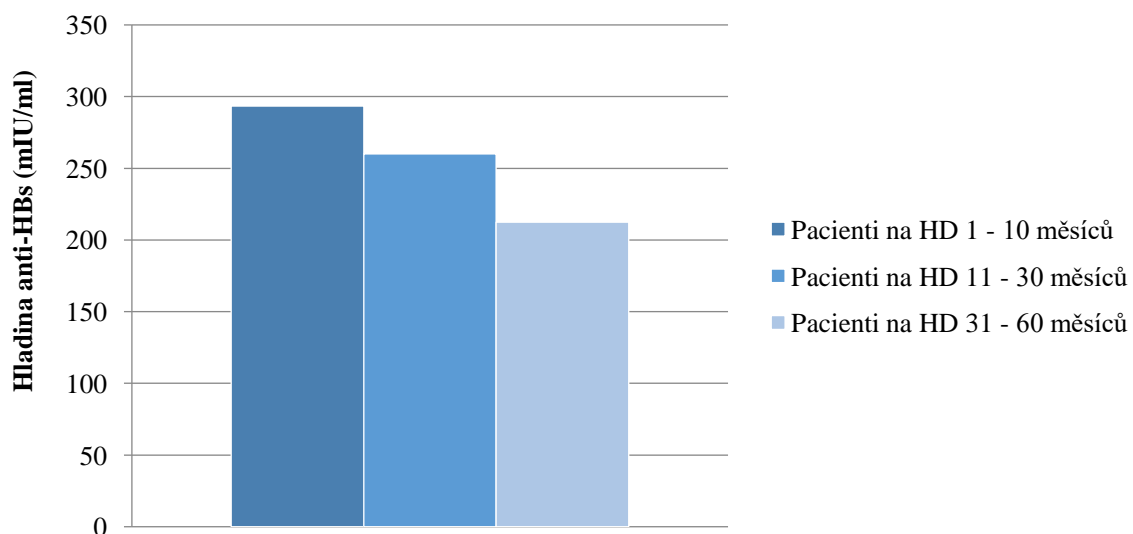
Obrázek 13 - Hladina Ab anti-HBs u očkovaných pacientů vyjádřena mediánem

## Průměrná hladina protilátek anti-HBs v závislosti na délce HD



Obrázek 14 - Průměrná hladina Ab anti-HBs u očkováných pacientů v závislosti na délce HD

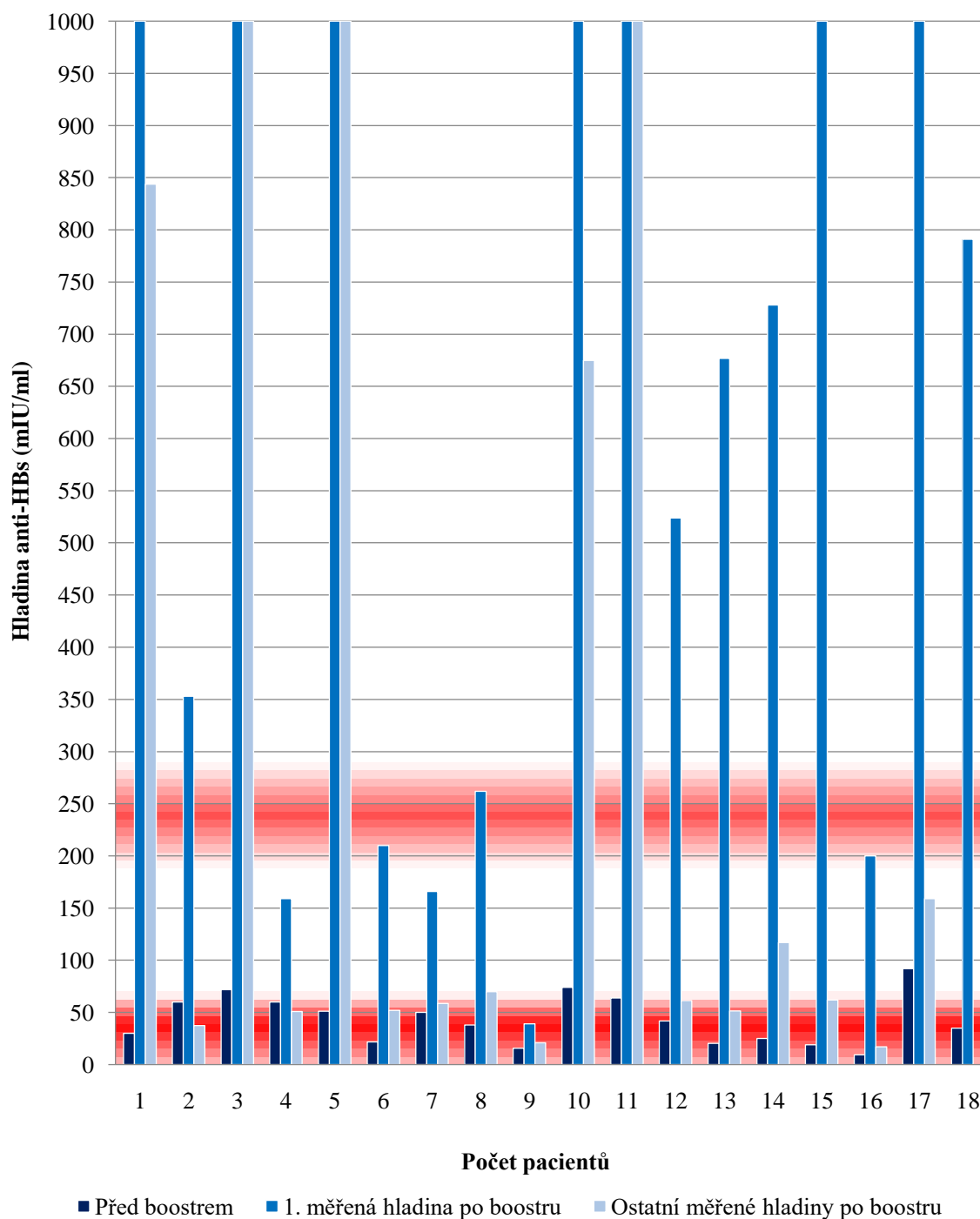
## Hladina protilátek anti-HBs v závislosti na délce HD - medián



Obrázek 15 - Hladina Ab anti-HBs u očkováných pacientů v závislosti na délce HD vyjádřena mediánem

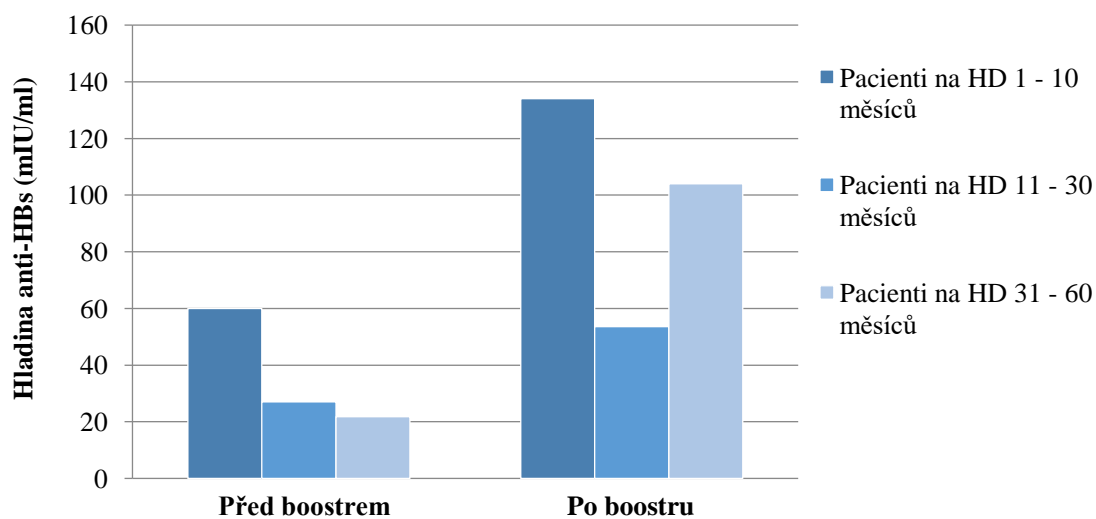


## Hladina protilátek anti-HBS u pacientů s tzv. boostrem



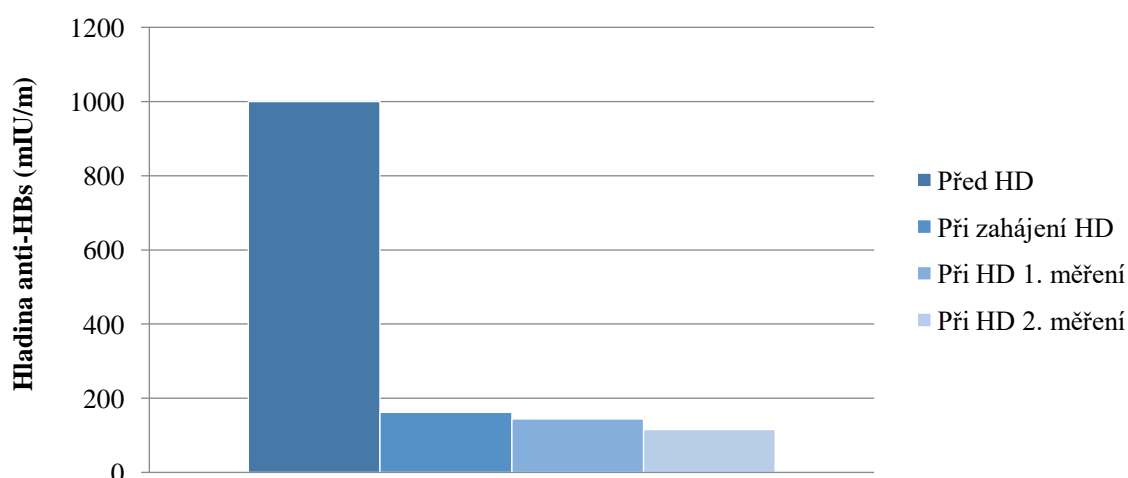
Obrázek 16 - Hladina Ab anti-HBs u hemodialyzovaných pacientů před a po tzv. boostru

## Hladina protilátek anti-HBs před/po tzv. boostru v závislosti na délce HD



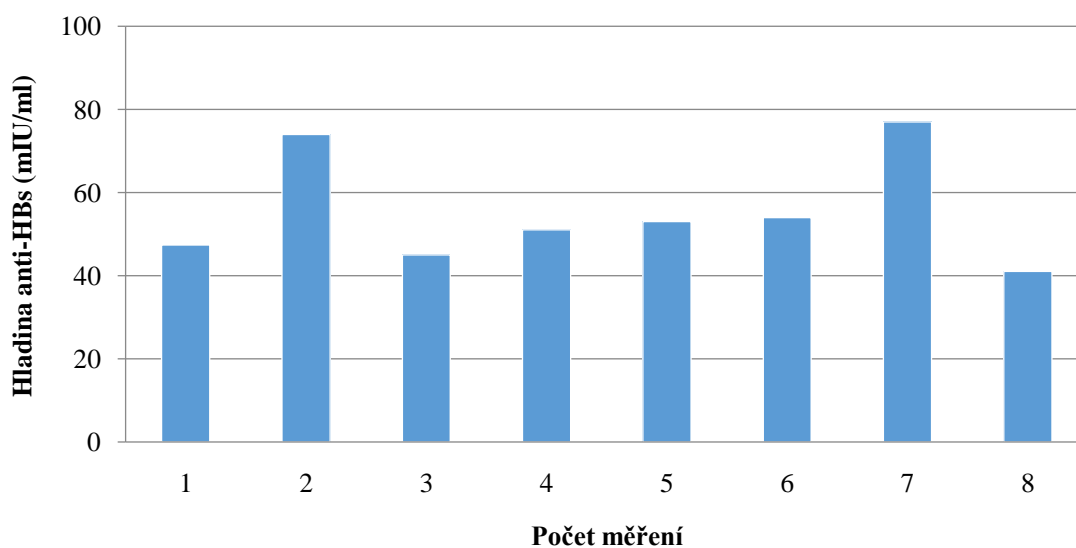
Obrázek 17 - Hladina protilátek anti-HBs před/po podání tzv. boostru v závislosti na délce HD vyjádřena mediánem

## Hladina protilátek anti-HBs u pacientů před zahájením HD po vakcinaci a během HD



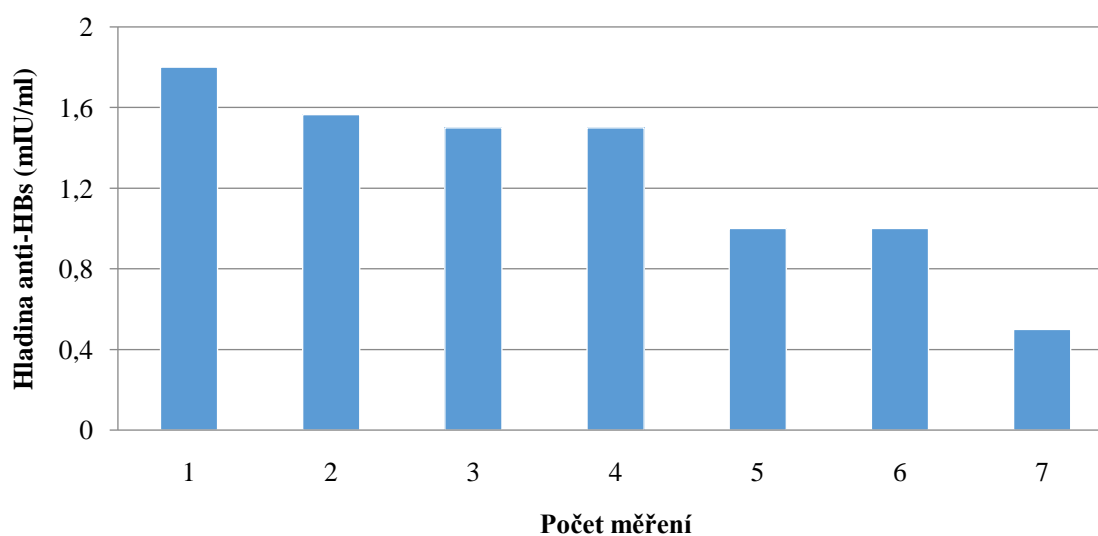
Obrázek 18 - Hladina Ab anti-HBs u pacientů s naměřenou hladinou před zahájením vakcinace po vakcinaci a během HD vyjádřena mediánem

## Hladina protilátek anti-HBs u pacientů po prodělání HBV - medián



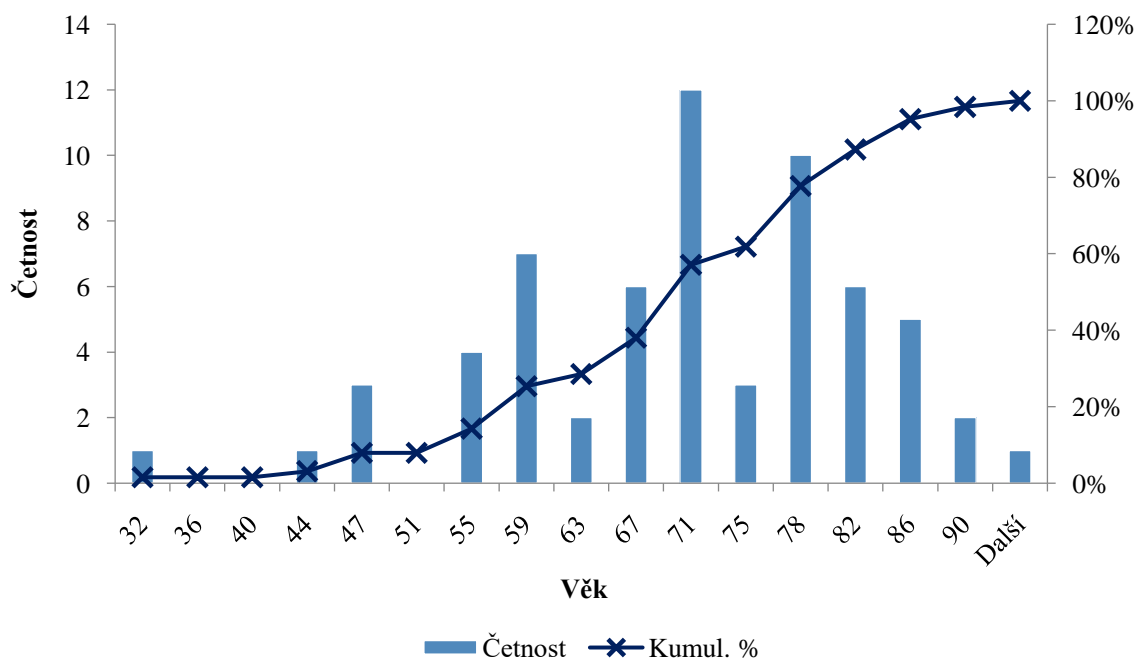
Obrázek 19 - Hladina Ab anti-HBs vyjádřena mediánem u pacientů, kteří prodělali hepatitidu B

## Hladina protilátek anti-HBs u nonresponderů - medián



Obrázek 20 - Hladina Ab anti-HBs u nonresponderů vyjádřena mediánem

## Počet pacientů na hemodialýze dle věku

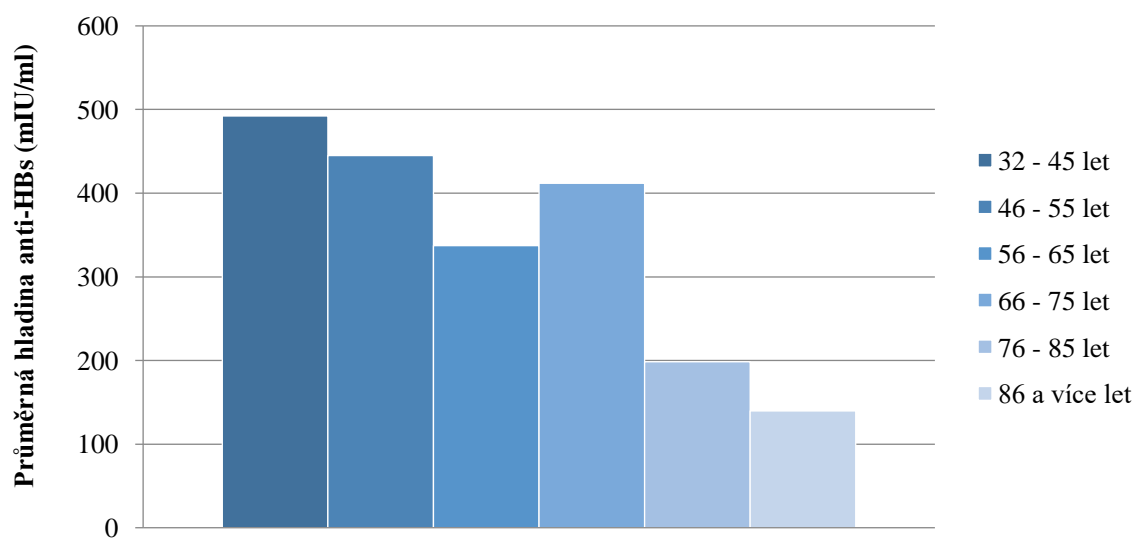


Obrázek 21 - Histogram vyjadřující četnost jednotlivých věkových skupin pacientů na hemodialyzační léčbě

Tabulka 3 - Počet hemodialyzovaných pacientů dle věkového rozmezí deseti let

Věk (roky)	Počet pacientů
32 - 45	4
46 - 55	5
56 - 65	15
66 - 75	19
76 - 85	17
86 a víc	3

## Průměrná hladina protilátek anti-HBs dle věku



Obrázek 22 - Průměrná hladina Ab anti-HBs u hemodialyzovaných pacientů podle věku

Tabulka 4 - Hladiny Ab anti-HBs u jednotlivých skupin hemodialyzovaných pacientů

Skupiny pacientů		Hladina protilátek anti-HBs (mIU/ml) vyjádřena mediánem
Před zahájením vakcinace		0,075
V průběhu HD	Očkování pacienti	254,25
	Pacienti s tzv. boostrem	68,0
Po prodělání onemocnění hepatitidy B		52,0

## 6 DISKUZE

Poruchy funkce ledvin se rozdělují na akutní a chronické. Na rozdíl od akutního selhání ledvin, které vzniká často jako důsledek jiného onemocnění a náhle, je CKD rozvíjeno pomalu a často bez příznaků, což komplikuje včasnou diagnostiku tohoto onemocnění. Jednou z nejzávažnějších komplikací u pacientů postižených CKD podle Tesaře [2] je 3 - 4krát vyšší riziko vzniku infekčního onemocnění, které představuje druhou nejčastější příčinu smrti. Mezi velmi časté původce infekčního onemocnění patří viry chřipky, bakterie *Streptococcus pneumoniae*, ale také virus HBV. I přestože riziko nakažení HBV virem bylo dodržováním hygienických režimů, zlepšením dialyzační techniky a vakcinací sníženo, stále patří toto onemocnění k život ohrožujícím stavům, kterým je nutné předcházet. K jednomu z preventivních opatření patří očkování a sledování hladin protilátek v pravidelných intervalech a to především u rizikových skupin. Rizikovou skupinu tvoří celá řada osob, jimž je očkování v České republice aplikováno z pravidelného, zvláštního nebo doporučeného důvodu. Do této skupiny také patří pravidelně hemodialyzované osoby, na které byla celá práce zaměřena, a to konkrétně na jejich hladinu protilátek anti-HBs v séru.

Důležitost a účinnost očkování této skupiny pacientů potvrdil Rožnovský se svými kolegy [31] zveřejněním výsledků dvaadvacetileté studie dialyzovaných pacientů. Tato studie potvrdila pokles incidence VHB u pacientů s chronickým selháním ledvin po jejich vakcinaci. Ve studii spolupracovali celkem s 1 271 pacienty. I když skupinu tvořila asi jedna čtvrtina těch, kteří si po aplikaci rekombinantní vakcíny ochrannou hladinu protilátek anti-HBs nevytvořili, fakt důležitosti očkování této skupiny osob stále platí.

Podle Petráše a K. Lesné [23] je postvakcinační imunitní odpověď u dialyzovaných pacientů, ale také u pacientů s CKD horší, z toho důvodu se doporučuje očkovat zvýšenou vakcinační dávkou nebo více než třemi dávkami proti HBV. Jednou z takto speciálně upravených vakcín podávanou osobám s renální insuficiencí je vakcína s názvem Fendrix. Surquin M. a kol. [32] srovnával vakcínu HB-AS04 (Fendrix) s novou vakcínou HB-AS02 a touto studií bylo zjištěno, že vakcína HB-AS02 navodí rychlejší séroprotekcii protilátek u pacientů s renální insuficiencí. A také hladina protilátek u této vakcíny byla v 36. měsíci měření vyšší než 100 mIU/ml u 82,9 % sledovaných zatím co u těch, kterým byla podána HB-AS04 (Fendrix) vakcína byla hladina vyšší než 100 mUI/ml jen u 35,5 %. Běžně

používanou vakcínou u pacientů s renální insuficiencí v České republice stále zůstává vakcína Fendrix je ale otázkou času, zda začne být i vakcína HB-AS02 běžně používanou v praxi.

I skupině pacientů, u kterých byla pozorována hladina protilátek anti-HBs, byla aplikována vakcína Fendrix. Soubor dat byl tvořen hodnotami 63 pacientů a to za období 23 měsíců od září 2014 do července 2016. Pro zpracování grafů byl vždy použit takový pacient, který měl minimálně šest naměřených hladin protilátek anti-HBs, a to zpravidla s tříměsíčním rozestupem. Do skupiny těch, kteří hepatitidu B již prodělali, byli pro velikost skupiny zahrnuti i pacienti, kteří měli naměřených hladin protilátek anti-HBs méně než šest. Délka pacientů na hemodialýze byla individuální, pohybovala se v rozmezí 4 - 204 měsíců.

První graf (Obrázek 8) vyjadřující zastoupení mužů a žen na hemodialýze vypovídá o tom, že dialyzovaných mužů ve skupině bylo asi o 8 % více než žen. Což potvrzuje také Kracíková [11], která uvádí, že rizikovější skupinou dialyzovaných pacientů podle pohlaví jsou muži.

Skupina dialyzovaných pacientů byla rozdělena do několika podskupin, se kterými se dále pracovalo. Nejpočetnější skupinou pacientů (63,49 %) byla skupina úspěšně očkovaných. Procentuální zastoupení jednotlivých podskupin bylo vyneseno do dalšího grafu (Obrázek 9). Skupina úspěšně očkovaných, tvořena 40 pacienty, byla dále rozdělena na dvě podskupiny. První podskupinu tvořilo 45 % úspěšně očkovaných pacientů. Nadpoloviční většině pacientů (55 %) však v průběhu léčby titr protilátek anti-HBs opakovaně klesal, a proto jim byla podána dodatečná očkovací dávka, tzv. booster. Tento fakt dokazuje Obrázek 10. Toto zjištění potvrdil také graf (Obrázek 11), kterým bylo vyjádřeno rozdělení pacientů do jednotlivých podskupin s ohledem na pohlaví. Je zajímavé, že i přestože početnější skupinu dialyzovaných pacientů tvořili muži, prvenství v četnosti podání tzv. boosteru bylo zjištěno naopak u žen.

Skupina úspěšně očkovaných pacientů byla zastoupena 18 pacienty (45 %), kterým bylo úspěšně aplikováno očkování bez podání tzv. boosteru. Tato skupina byla dále rozdělena na ty, kterým byl v pozorovaném období podán jeden očkovací cyklus a ty, kteří očkovací cyklus absolvovali opakovaně. Z grafu (Obrázek 12), který vyjadřuje průměrnou hladinu protilátek anti-HBs vyplývá, že byla u pacientů po prvním očkovacím

cyklu patrná klesající hladina protilátek anti-HBs ve sledovaném období, stejně jako u těch, kteří očkovací cyklus absolvovali opakovaně. Průměrná hladina protilátek anti-HBs byla ale po prvním očkovacím cyklu vyšší u pacientů, kterým nebyla vakcína podána opakovaně. Také medián, jehož hodnota není ovlivněna extrémními hladinami, tento trend potvrzuje (Obrázek 13). Lze tedy předpokládat, že těmto pacientům bude třeba výhledově podat tzv. booster. Je tedy otázkou, zda je třeba podávat vždy opakovaně celý cyklus očkování. Rozdělením celé skupiny očkovaných pacientů podle délky na hemodialýze se získaly skupiny pacientů, kteří na HD k datu září 2014 byli 1 - 10 měsíců, 11 - 30 měsíců a 31 - 60 měsíců. Průměrnou hladinu protilátek anti-HBs v závislosti na délce hemodialýzy znázorňuje graf (Obrázek 14), ze kterého byl pokles hladiny protilátek patrný pouze mezi skupinou pacientů dialyzovaných 1 - 10 měsíců a 11 - 30 měsíců. Pokles u skupiny pacientů na HD 31 - 60 měsíců však vyjádřily hodnoty až získané mediánem. V grafu (Obrázek 15) byl tedy pozorován klesající titr protilátek anti-HBs s rostoucí dobou na HD.

Dále bylo pracováno se skupinou 22 pacientů, kterým byl podán tzv. booster. Byly porovnávány hladiny protilátek anti-HBs před podáním tzv. boosteru s první naměřenou hladinou po podání dodatečné očkovací dávky a hodnotou získanou z mediánu všech ostatních měření v průběhu sledovaného období. Jednotlivé hladiny byly vyneseny do grafu (Obrázek 16). Průměrná hladina u pacientů před podáním tzv. boosteru se pohybovala kolem 43,24 mIU/ml. Jednalo se sice o hladinu, která se vyskytovala ve fyziologickém rozmezí, ale protože u skupiny hemodialyzovaných pacientů by bylo lepší udržovat hladinu ve vyšších hodnotách, byla tato průměrná hodnota globálně považována za nízkou a adekvátní k aplikaci tzv. boosteru. Po podání této dávky očkování došlo v průměru k nárůstu hladiny protilátek anti-HBs o 93 %, z čehož je patrná velmi dobrá účinnost. Následující měřené hladiny byly v průměru udržovány kolem hladiny 268,24 mIU/ml. Je však třeba uvést, že v tomto průměru velkou roli hrála asi jedna čtvrtina pacientů, kterým hladina přetrvávala kolem hladiny 1 000 mIU/ml. Z toho důvodu byl ze stejných hodnot určen medián, jehož hodnota byla rovna 68,0 mIU/ml. Z uvedených vztahů tedy vyplývá, že hladina protilátek anti-HBs je velmi individuální. Současně lze říci, že i u této skupiny pacientů byla pozorována v průběhu sledovaného období klesající hladina protilátek anti-HBs. To také potvrdil graf (Obrázek 17), který byl získán po rozdělení pacientů do skupin podle délky na hemodialýze. Graf vyjadřoval nárůst hladiny protilátek anti-HBs po aplikaci tzv. boosteru u všech skupin pacientů, byl ale také pozorován klesající titr v závislosti na délce hemodialýzy. Jen u pacientů, kteří byli léčeni



31 - 60 měsíců byl pozorován nárůst protilátek po podání tzv. boostru oproti ostatním klesajícím hladinám. Cílem této práce nebylo pátrat po příčinách této různorodosti, ale mohlo by být zajímavé se v dalších studiích na větším počtu pacientů zaměřit na tento fakt a další faktory a zjistit zda lze tuto různorodost identifikovat a popsat.

Vachek a kol. [10] v článku poukazuje na náročnost a individualitu diagnostiky CKD. Jedná se o řadu faktorů, které ovlivňují délku přípravy pacienta na hemodialýzu, která je mnohdy nedostačující. Z tohoto důvodu dlouhodobější sledování hladiny protilátek před zahájením HD nebylo možné ani ve sledované skupině pacientů. Podskupinu pacientů, u kterých byla známa hladina protilátek anti-HBs ještě před zahájením vakcinace a léčby, tvořilo 12,70 % z celkové pozorované skupiny. I přesto, že se jednalo o malou skupinu tvořenou pouze 8 pacienty, u všech byla naměřená hladina protilátek anti-HBs ještě před vakcinací v nulových hodnotách (max. 0,61 mIU/ml). Každému tedy byla podána vakcína s velmi dobrým efektem (v grafu vyjádřeno jako první sloupeček „Před HD“) jelikož hladina vyjádřena mediánem dosahovala hodnoty 1 000 mIU/ml (Obrázek 18). Následně měřená hladina protilátek anti-HBs, která byla vynesena do téhož grafu, byla již ale získána při zahájení HD. Zpravidla u většiny pacientů doba v predialýze není delší než půl roku a proto další hodnoty v tomto grafu byly měřeny už během hemodialýzy, kterou nebylo možné dál odkládat. Pokles hladin anti-HBs byl pozorován při prvním i druhém měření.

Poslední pozorovanou podskupinu tvořilo 14,29 % z celkového počtu zkoumaných pacientů a jednalo se o pacienty, kteří onemocněním hepatitidou B prodělali ještě před zahájením hemodialyzační léčby. Vývoj hladiny protilátek anti-HBs v pozorovaném období 23 měsíců popisuje graf (Obrázek 19). Do grafu byly vyneseny hladiny protilátek anti-HBs bez hodnot pacientů, kteří si udržovali hladinu ve vysokém titru a i přestože se jednalo pouze o dva pacienty, ostatní hodnoty v grafu by jimi byly zkresleny. U pacientů byla vytvořena jistá hladina protilátek, která byla udržována kolem hladiny 52,0 mIU/ml (vyjádřeno mediánem), což by mohlo být považováno za dostatečně vysokou hladinu i u hemodialyzovaných pacientů. Současně lze říci, že za sledované období nebyl pozorován pokles této hladiny ani její jiné extrémní změny.

Pro srovnání byla dále vybrána skupina nonresponderů s předpokladem podobného vývoje hladiny protilátek anti-HBs jako u pacientů s prodělanou HBV. Graf (Obrázek 20) však v porovnání s těmi, kteří hepatitidu B prodělali, ukazoval mnohem nižší hladinu

protilátek anti-HBs, která se pohybovala v průměru kolem hodnoty 1,11 mIU/ml. Současně byl také za sledované období pozorován pokles hladiny. Jedná se o skupinu pacientů, kteří nedokážou vytvořit potřebnou hladinu protilátek ani po opakovaném očkování, což potvrzuje hladina  $< 10$  mIU/ml.

Verdalles, a kol. [33] ve své studii zveřejnil průměrný věk, který byl 78,6 let u dialyzovaných pacientů ve Španělsku. Tato informace koreluje s článkem Kracíkové [11], ve kterém se uvádí věkové rozmezí nejčastěji hemodialyzovaných pacientů ve věku od 70 do 90 let. Z histogramu (Obrázek 21), vyjadřující rozložení zkoumané skupiny pacientů podle věku, bylo zjištěno, že nejčastěji hemodialyzovaní pacienti byli ve věku 71 let. Při rozdělení skupiny dialyzovaných pacientů dle věku asi po 10 letech (Tabulka 3) bylo zjištěno, že nejčastěji dialyzovaní pacienti byli ve věku 66 - 75 let. Proto i průměrný věk byl 68,3 let, ten tedy v porovnání s výše zmiňovanou studii byl nižší. Statistické údaje České nefrologické společnosti [34] získané k roku 2015 ale vyhodnotily jako nejčastěji hemodialyzovanou skupinu pacientů ve věkovém rozmezí 61 - 70 let, který odpovídá věku pacientů ve sledované skupině. Klesající průměrná hladina protilátek anti-HBs, bez rozdělení pacientů do jednotlivých podskupin, byla také pozorována se zvyšujícím se věkem, viz graf (Obrázek 22). Výjimku však tvořila nejčetněji zastoupená skupina (66 - 75 let), u které byla v porovnání pozorována hladina protilátek anti-HBs vyšší.

Do tabulky (Tabulka 4) byly zaznamenány shrnující hladiny protilátek anti-HBs u jednotlivých skupin. U skupiny pacientů se známou hladinou protilátek anti-HBs ještě před zahájením vakcinace a HD byl zjištěn titr v nulových hodnotách, a protože po aplikaci hladina všem vzrostla a další měření probíhalo již během HD, porovnání více hladin v této skupině nebylo možné. Bylo zjištěno, že ti co absolvovali pouze očkování (ve schématu 0-1-2-6) bez rozdílu v opakovaných počtech očkovacích schémat, mají hladinu nejvyšší (254,25 mIU/ml) v porovnání s těmi, kterým byla aplikována mimořádná dávka očkování tzv. booster. Tito pacienti měli hladinu po aplikaci vakcíny udržovanou kolem hodnoty 68,0 mIU/ml. Z grafu (Obrázek 16) je patrné, že hladinu kolem 50 mIU/ml (ideální u pacientů na HD) má většina pacientů. Ale hladinu srovnatelnou s hodnotou očkovaných pacientů (asi 250 mIU/ml) má pouze 5 pacientů. Z tohoto zjištění vyplývá, že i když u pacientů je tzv. boostrem dosaženo potřebné vyšší cílové hladiny než je hraniční norma, většinou není možné dosáhnout vyšší hladiny jako u očkovaných pacientů bez tzv. boostru. Ale i v této skupině byla asi čtvrtina těch, kteří si titr protilátek anti-HBs udržovali vysoký

i po podání tzv. boostru. Skupině pacientů, která prodělala hepatitidu B už před zahájením HD, byla zjištěna hladina kolem 52,0 mIU/ml, která je pro ochranu dostačující a navíc je u této skupiny udržována kolem této hodnoty bez výkyvu po celé sledované období.

## 7 ZÁVĚR

Bakalářská práce se zabývala vlivem hemodialýzy na množství protilátek proti viru hepatitidy B v séru pacientů s poruchou ledvin. Cílem bakalářské práce bylo sledování a porovnání hladin protilátek anti-HBs u skupin pacientů s poruchou funkce ledvin po aplikaci vakcíny Fendrix před zahájením dialýzy, v průběhu dialýzy a u skupiny pacientů, kteří prodělali onemocnění hepatitidy B před zahájením dialýzy.

U skupiny pacientů, u kterých byla známá hladina protilátek anti-HBs ještě před aplikací vakcíny Fendrix a zahájením léčby, nebylo možné delší sledování vývoje hladiny protilátek anti-HBs z důvodu krátké doby pacientů v predialýze. Bylo pouze zjištěno, že hladina protilátek anti-HBs před vakcinací byla v nulových hodnotách a proto všem pacientům bylo aplikováno očkování. Další naměřené hladiny protilátek anti-HBs však už byly měřeny v době, kdy z neodkladných důvodů byla zahájena hemodialýza. U této skupiny byl patrný nárůst hladiny protilátek anti-HBs po aplikaci vakcíny, ale zároveň její postupný pokles po zahájení hemodialýzy. U další skupiny hemodialyzovaných pacientů, kteří byli očkováni jedním nebo opakujícím se očkovacím cyklem ve schématu 0-1-2-6 nebo tzv. boostrem, byl pozorován pokles hladiny protilátek anti-HBs s rostoucí délkou na hemodialyzační léčbě. Pouze u pacientů, kterým byl podán i tzv. booster a byli na HD 31 - 60 měsíců byla pozorována hladina protilátek anti-HBs vyšší. V poslední skupině pacientů, kteří hepatitidu B prodělali ještě před zahájením HD, byla pozorována hladina protilátek anti-HBs bez velkých změn.

## 8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

°C	Stupeň Celsia (jednotka teploty)
µg, g, kg	Mikrogram, gram, kilogram (jednotky hmotnosti)
ACD	Kyselina citrát-dextróza
Ag	Antigen
AKI	Acute kidney injury, akutní selhání ledvin
ALT	Alaninaminotransferáza (enzym)
AMK	Aminokyseliny
AST	Aspartátaminotransferáza (enzym)
Ca	Calcium, vápník
CKD	Chronic kidney disease, chronické onemocnění ledvin
CMV	Cytomegalovirus
CPDA-1	Citrát fosfát dextróza adenin (antikoagulační činidlo)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EBM	Virus Epstein-Barr
EDTA	Kyselina ethylendiamintetraoctová (antikoagulační činidlo)
FE	Frakční exkrece
Fe	Ferrum, železo
GF	Glomerulární filtrace
GMT	Gamaglutamiltransferáza (enzym)
Hb	Hemoglobin
HBV	Virus hepatitidy B
HCC	Hepatocelulární karcinom
HD	Hemodialýza
HIV	Virus lidského imunodeficitu (retrovirus)
IFN-alfa	Interferon alfa
IgM, IgG	Imunoglobuliny třídy M, G
IS	Imunitní systém
K	Kalium, draslík
min.	Minuta (jednotka času)
mIU/ml	Milimezinárodní jednotka na mililitr (jednotka hladiny anti-HBs)
ml, l	Mililitr, litr (jednotky objemu)
Na	Natrium, sodík

NADPH	Nikotinamidadeninukleotidfosfát (koenzym)
nm, μm, cm	Nanometr, mikrometr, centimetr (jednotky délky)
Ab	Antibody, protilátka
P	Phosphorus, fosfor
PCR	Polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce
PEG-IFN pegylovaný	Interferon alfa-2a
RNA	Ribonukleová kyselina
RRT	Renal replacement therapy, náhrady funkce ledvin
SM	Semipermeabilní (polopropustná) membrána
TK	Krevní tlak
TR	Tubulární resorpce

## 9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Močový systém. *Základy funkční anatomie člověka* [online]. Praha: Palestra - Akademie tělesné výchovy a sportu, 2010 [cit. 2017-03-04]. Dostupné z: <http://vos.palestra.cz/skripta/anatomie/11.htm>
- [2] TESAŘ, Vladimír a Ondřej VIKLICKÝ, ed. *Klinická nefrologie*. 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing 2015, 525 s. ISBN 978-80-247-4367-7.
- [3] Mikroskopická stavba ledvin a glomerulární filtrace: Mikroskopická stavba ledvin. *Midlicker* [online]. Michal Vilímovský, 2016 [cit. 2016-08-08]. Dostupné z: <http://cs.medlicker.com/38-mikroskopicka-stavba-ledvin-a-glomerularni-filtrace>
- [4] Vylučovací soustava: Ledviny. *Gymnázium Na Vítězné pláni* [online]. Praha 4, 2004 [cit. 2016-08-08]. Dostupné z: <http://www.gvp.cz/studenti/2010/Vylucovaci%20soustava/Ledviny.html>
- [5] SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 6. vyd., zcela přeprac. a rozš., Vyd. 3. české. Praha: Grada, 2004, 435. ISBN 80-247-0630-X.
- [6] NAŇKA, Ondřej a Miloslava ELIŠKOVÁ. *Přehled anatomie*. Třetí, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 2015, 416 s. ISBN 978-80-7492-206-0.
- [7] RACEK, Jaroslav. *Klinická biochemie*. 2., přeprac. vyd. Praha: Galén, c2006, 329 s. ISBN 80-7262-324-9.
- [8] MATOUŠ, Bohuslav. *Základy lékařské chemie a biochemie*. Praha: Galén, c2010, 540 s. ISBN 978-80-7262-702-8.
- [9] PACOVSKÝ, Jaroslav, Josef KOŠINA a Lukáš HOLUB. Akutní selhání ledvin. *Urologie pro praxi* [online]. 2016, **17**(2), 75-78 [cit. 2016-10-07]. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2016/02/06.pdf>
- [10] VACHEK, Jan, Oskar ZAKIYANOV a Vladimír TESAŘ. Chronické onemocnění ledvin. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2012, **14**(3), 107 - 110 [cit. 2016-10-08]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/03/05.pdf>
- [11] KRACÍKOVÁ, Jindra. Chronické selhání ledvin a jeho léčba z pohledu všeobecné sestry. *Medicína pro praxi* [online]. 2011, **8**(7), 339-341 [cit. 2016-08-04]. Dostupné z: <http://solen.cz/pdfs/med/2011/07/09.pdf>

- [12] BEDNÁŘOVÁ, Vladimíra. Peritoneální dialýza. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2015, 29(3), 129-132 [cit. 2016-08-04]. Dostupné z: <http://www.klinikafarmakologie.cz/pdfs/far/2015/03/11.pdf>
- [13] KRAMÁŘ, Radim. *Lékařská mikrobiologie*. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, 2007, 72 s. ISBN 978-80-7394-021-8.
- [14] RYŠKOVÁ, Olga. *Základy lékařské mikrobiologie a imunologie: učební texty pro bakalářské studium*. Praha: Karolinum, 2000, 130 s. ISBN 978-80-246-0135-9.
- [15] BEDNÁŘ, Marek. *Lékařská mikrobiologie: bakteriologie, virologie, parazitologie*. Praha: Marvil, 1996, 558 s. ISBN 80-2380-297-6.
- [16] STRÁNSKÝ, Jaroslav. *Virová hepatitida B a její klinický význam*. Praha: Grada, 2001, 202 s. ISBN 80-247-0243-6.
- [17] SCHINDLER, Jiří. *Mikrobiologie: pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada, 2010, 223 s. ISBN 978-80-247-3170-4.
- [18] JULÁK, Jaroslav a Emil PAVLÍK. *Lékařská mikrobiologie pro zubní lékařství*. Praha: Karolinum, 2010, 443 s. ISBN 978-80-246-1792-3.
- [19] PEUTHERER, John Forrest, Richard C. B. SLACK a David GREENWOOD. *Lékařská mikrobiologie: přehled infekčních onemocnění: patogeneze, imunita, laboratorní diagnostika a epidemiologie*. Vyd. 1., české. Praha: Grada, 1999, 686 s. ISBN 80-7169-365-0.
- [20] KOVÁR, Michal. Hepatitida B – Ako a kedy správne očkovat? *Primárny kontakt*: [online]. Nové Zámky: Health Strategies, 2013, 1(1), 13-15 [cit. 2016-11-14]. ISSN 1339-5157. Dostupné z: <http://www.primarykontakt.sk/casopis/pk201301.pdf>
- [21] VOTAVA, Miroslav. *Lékařská mikrobiologie speciální*. Brno: Neptun, 2003, 495 s. ISBN 80-902896-6-5.
- [22] KÚMPEL, Petr a Marek PETRÁŠ. Povinná očkování v dospělosti. *Medicina pro praxi* [online]. 2006, 3(1), 24-25 [cit. 2017-01-14]. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2006/01/06.pdf>
- [23] PETRÁŠ, Marek a Ivana K. LESNÁ. *Manuál očkování 2010*. 3. vyd. Praha: Marek Petráš, 2010, 650 s. ISBN 978-80-254-5419-0.
- [24] Fendrix. *Očkovací centrum: Fendrix* [online]. Brno: Avenir, 2001 [cit. 2017-01-14]. Dostupné z: <https://www.ockovacentrum.cz/>
- [25] LACHMANOVÁ, Jana. *Vše o hemodialýze pro sestry*. Praha: Galén, c2008, 130 s. ISBN 978-80-7262-552-9.



- [26] ARCHITEKT SYSTÉM - *anti-HBs* REF 7C18,48-8672/R7, B7C187. Ireland - Abbott Laboratories, 2009.
- [27] BARTŮŇKOVÁ, Jiřina a Milan PAULÍK. *Vyšetřovací metody v imunologii*. Praha: Grada, 2005, 176 s. ISBN 80-247-0691-1.
- [28] Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B: Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně. *Infekce* [online]. Praha, 2017 [cit. 2017-02-09]. Dostupné z: <http://www.infekce.cz/DoporVHB09t.htm>
- [29] GÖPFERTO VÁ, Dana a Petr PAZDIORA. *100 infekcí: (epidemiologie pro praxi)*. Praha: Stanislav Juhaňák - Triton, 2015, 284 s. ISBN 978-80-7387-846-7.
- [30] BEDNÁŘOVÁ, Vladimíra a Sylvie SULKOVÁ. *Peritoneální dialýza*. 2., rozš. vyd. Praha: Maxdorf, c2007, 334 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-005-2.
- [31] ROŽNOVSKÝ, Luděk, Josef TVRDÍK, Libuše KABIESZOVÁ, et al. Očkování proti virové hepatidě B u pacientů s chronickým selháním ledvin - dvacetileté zkušenosti. *Vnitřní lékařství*. 2011, **57**(10), 808-814. ISSN 0042-773x. Dostupné také z: <http://www.vnitrnilekarstvi.cz/vnitрни-lekarstvi-archiv-cisel>
- [32] SURQUIN, Murielle, Christian TIELEMANS, Joëlle NORTIER, et al. Anti-HBs antibody persistence following primary vaccination with an investigational AS02v-adjuvanted hepatitis B vaccine in patients with renal insufficiency. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [online]. 2011, **7**(9), 913-918 [cit. 2017-03-26]. DOI: 10.4161/hv.7.9.16225. ISBN 10.4161/hv.7.9.16225. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.7.9.16225>
- [33] Pro prognózu dialyzovaných pacientů není rozhodující věk, ale přidružené nemoci. *Postgraduální nefrologie*. 2010, **8**(3), 40 - 41. ISSN 1214-178X. Dostupné také z: [file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Temp1\\_postgradualni-nefrologie-rocnik-8-2010.zip/83.pdf](file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Temp1_postgradualni-nefrologie-rocnik-8-2010.zip/83.pdf)
- [34] RYCHLÍK, Ivan a František LOPOT. Česká nefrologická společnost. *Dialyzační statistika: Ročenka 2015* [online]. Česká nefrologická společnost, 2015 [cit. 2017-04-06]. Dostupné z: <http://www.nefrol.cz/>

## 10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Stavba nefronu [3] - upraveno .....	8
Obrázek 2 - Příčný řez ledvinou [4] - upraveno .....	9
Obrázek 3 - Schéma výměny dialyzačního roztoku [30] - upraveno .....	15
Obrázek 4 - Difuze a filtrace [25] - upraveno.....	17
Obrázek 5 - Schéma očištění krve v dialyzátoru [25] - upraveno .....	18
Obrázek 6 - Schéma dialyzátoru [25] - upraveno .....	18
Obrázek 7 - Průběh antigenů a protilátek u akutní hepatitidy B [16] - upraveno.....	26
Obrázek 8 - Procentuální zastoupení dialyzovaných mužů a žen.....	35
Obrázek 9 - Zastoupení jednotlivých skupin dialyzovaných pacientů .....	35
Obrázek 10 - Procentuální zastoupení pacientů po očkování nebo tzv. boostru.....	36
Obrázek 11 - Procentuální zastoupení jednotlivých skupin u mužů a žen.....	36
Obrázek 12 - Průměrná hladina Ab anti-HBs u očkovaných pacientů .....	37
Obrázek 13 - Hladina Ab anti-HBs u očkovaných pacientů vyjádřena mediánem .....	37
Obrázek 14 - Průměrná hladina Ab anti-HBs u očkovaných pacientů v závislosti na délce HD.....	38
Obrázek 15 - Hladina Ab anti-HBs u očkovaných pacientů v závislosti na délce HD vyjádřena mediánem .....	38
Obrázek 16 - Hladina Ab anti-HBs u hemodialyzovaných pacientů před a po tzv. boostru .....	39
Obrázek 17 - Hladina protilátek anti-HBs před/po podání tzv. boostru v závislosti na délce HD vyjádřena mediánem .....	40
Obrázek 18 - Hladina Ab anti-HBs u pacientů s naměřenou hladinou před zahájením vakcinace po vakcinaci a během HD vyjádřena mediánem.....	40
Obrázek 19 - Hladina Ab anti-HBs vyjádřena mediánem u pacientů, kteří prodělali hepatitidu B .....	41
Obrázek 20 - Hladina Ab anti-HBs u nonresponderů vyjádřena mediánem.....	41
Obrázek 21 - Histogram vyjadřující četnost jednotlivých věkových skupin pacientů na hemodialyzační léčbě .....	42
Obrázek 22 - Průměrná hladina Ab anti-HBs u hemodialyzovaných pacientů podle věku.	43

## **11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK**

Tabulka 1 - Stádia chronického selhání ledvin [10] - upraveno .....	14
Tabulka 2 - Profily sérových markerů HBV [18] - upraveno .....	24
Tabulka 3 - Počet hemodialyzovaných pacientů dle věkového rozmezí deseti let .....	42
Tabulka 4 - Hladiny Ab anti-HBs u jednotlivých skupin hemodialyzovaných pacientů .....	43