

Szczepienia ochronne u dzieci a choroby alergiczne

Preventive vaccination in early childhood and allergic diseases

EWA WILLAK-JANC

I Katedra Pediatrii, Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Wrońskiego 13c, 50-376 Wrocław

Szerokie stosowanie szczepień ochronnych już we wczesnym okresie życia stało się podstawą do wysunięcia teorii, że to właśnie immunizacja jest odpowiedzialna za lawinowy wzrost występowania chorób alergicznych u dzieci. W licznych badaniach nie stwierdzono wpływu szczepień ochronnych na wzrost występowania chorób alergicznych. Istnieje natomiast ryzyko zwiększonej częstości występowania ostrych reakcji alergicznych u dzieci z alergią, wywołanych składnikami dodatkowymi, takimi jak: białko jaja kurzego czy żelatyna. Nadal uważa się natomiast, że ryzyko pozostawienia dziecka bez szczepień ochronnych przewyższa ryzyko rozwoju choroby alergicznej czy poszczepiennej reakcji na składniki dodatkowe.

Alergia Astma Immunologia, 2003, 8(3), 107-109

Słowa kluczowe: szczepienia ochronne, BCG, adiuwant, ryzyko alergii

Common preventive vaccination against infectious diseases at early childhood with following immunisation is believed to be one of possible reasons for rapidly increasing incidence of allergic diseases in children. Several studies have not confirmed immunisation-related effects of preventive vaccination on the prevalence of allergy. Concerns regard acute allergic side-effects of vaccines due to the adjuvant, like egg proteins or gelatine. In the view of the literature data it should be stated that the risk of having infectious disease in a child without vaccination outweighs the risk of the side-effect of vaccination.

Alergia Astma Immunologia, 2003, 8(3), 107-109

Key words: vaccination, BCG, adjuvant, risk of allergy

Wiek XX zakończył się jako stulecie niezwykłych sukcesów w walce z chorobami zakaźnymi, nie tylko dzięki wyprodukowaniu skutecznych leków, ale także dzięki wytworzeniu i zastosowaniu szczepionek, które są przykładem najbardziej znanego i najskuteczniejszego zastosowania technik immunologicznych w praktyce lekarskiej.

Działanie szczepionek ochronnych

Od szczepionek przeciw czynnikom infekcyjnym (preparatów antygenowych) wymaga się pobudzania prawidłowego rodzaju odpowiedzi immunologicznej, czyli takiej jak przy naturalnym zachorowaniu oraz bezpieczeństwa w podawaniu. Bezpieczeństwo jest bardzo rygorystycznym kryterium, ponieważ szczepieniom poddawane są dzieci zdrowe, a szczepionki dotyczą chorób zakaźnych możliwych do uniknięcia. Uodpornienie w drodze szczepień zwykle jest analogiczne do uzyskiwanego w wyniku przechorowania. W odpowiedzi na antygen dochodzi do stymulacji odpowiedzi immunologicznej humoralnej lub komórkowej, albo obu jednocześnie. Odpowiedź immunologiczna dotyczy rozpoznania antygeny oraz stymulacji mechanizmów swoistych.

Efektywnie działająca szczepionka powinna wzbudzać pożądaną rodzaj odpowiedzi immunologicznej, to znaczy powinna wzbudzać odpowiedź humoralną przeciwko drobnoustrojom bytującym pozakomórkowo lub wzbudzać odpowiedź komórkową wobec drobnoustrojów bytujących wewnątrzkomórkowo.

Sam preparat antygenowy jest zwykle zbyt małą cząsteczką, aby wzbudzić pełną odpowiedź immunologiczną, dlatego jego immunogenność jest zwykle wspomagana adiuwantem, stanowiącym jej integralny składnik. Działa on jako czynnik zagęszczający antygen szczepionkowy w miejscu podania oraz pobudza miejscowo komórki uczestniczące w reakcji zapalnej. Obecnie powszechnie stosowanymi adiuwantami są wodorotlenek i fosforan glinu [1]. Wg kryteriów Edelmana, opracowanych dla bezpieczeństwa stosowanych szczepionek, adiuwanty nie mogą wywoływać reakcji niepożądanych, takich jak stany zapalne, tworzenie się ropni, wzrost ciepłoty ciała, anafilaksja, nadwrażliwość, choroby autoimmunologiczne, nie mogą być również onkogenne ani teratogenne. Powinny mieć natomiast precyzyjnie określony skład chemiczny, umożliwiającą jednorodność produkowanej szczepionki,

powinny zwiększać antygenowość szczepionki, nie będąc jednocześnie immunogenami. Adiuwanty powinny ulegać w organizmie biodegradacji [2].

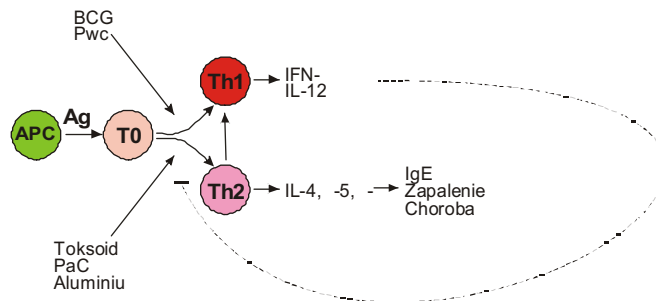
Szczepienia masowe odniosły sukces, spowodowały spadek zachorowalności na wiele chorób zagrożonych odległymi, ciężkimi powikłaniami, zwiększyły komfort naszego życia, a ponieważ generalnie dają mało odczynów poszczepiennych są uważane za metodę leczniczą bliską ideałowi.

Szczepienia ochronne a częstość zachorowań na alergię

Pytanie, czy szczepienia ochronne odpowiadają za wzrost częstości występowania chorób alergicznych u dzieci wzbudza spore dyskusje.

Większość szczepionek zapobiega rozwojowi ostrych infekcji poprzez wzmożenie odporności humoralnej, w której swoiste immunoglobuliny redukują wstępną bakteriamię lub wiramię oraz eliminują zainfekowane komórki. Głównym nurtem tej formy odpowiedzi jest szlak Th2, w którym współdziałania komórkowe przebiegają przy udziale cytokin IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 faworyzujących humoralny typ odpowiedzi. Odpowiedź typu Th2 pozbawiona wystarczającego zrównoważenia wpływami odpowiedzi Th, której układ cytokin (IFN- γ i IL-8, IL-12) hamuje wytwarzanie przeciwciał klasy IgE, może prowadzić do rozwoju reakcji alergicznych. Szlak Th2, przeważający u noworodków i usposabiający do wystąpienia alergii, zostaje stopniowo zrównoważony pobudzeniem szlaku Th1 w przebiegu naturalnych infekcji środowiskowych. Ograniczenie takich infekcji oraz zmiana ich naturalnego przebiegu wynikająca z masowych szczepień ochronnych, ze wzrostu higieny ogólnej oraz powszechnego stosowania antybiotyków, hamując i opóźniając przeestrojenie Th2/Th1 może teoretycznie przyczynić się do wzrostu zagrożenia chorobami alergicznymi [3,4]. Szczególnych badań wymagają rutynowe szczepienia niemowląt i małych dzieci toksyną krztuścową mogącą powodować w tym wieku znaną ze swych właściwości pobudzania szlaku Th2, większe zaburzenia immunologiczne, niż w wieku późniejszym [5]. Z badań *in vitro* wiadomo, że poszczepienna odpowiedź immunologiczna jest związana z typem szczepionki. Z PBMC (komórek jednojądrzastych krwi obwodowej) od dzieci, które otrzymały pełnokomórkową szczepionkę uzyskiwano wysoki poziom IFN- γ i IL-2, a niski IL-4 i IL-5 (dokładnie tak, jak u dzieci po naturalnym przechorowaniu), natomiast u dzieci, którym zaaplikowano szczepionkę acelularną odpowiedź jest typu mieszanego Th1/Th2, na co wskazywał podwyższony poziom zarówno IFN- γ , jak i IL-4 i IL-5. Odpowiedź spolaryzowana na Th2 jest szczególnie wyraźna po dawce przypominającej szczepionki bezkomórkowej, po której następuje wzrost produkcji IL-5 i spadek IFN- γ [6].

Do czynników indukujących szlak immunologiczny Th1 zalicza się BCG i odrę. Czy pobudzenie immunologicznego szlaku Th1 przez szczepienie przeciw gruźlicy mogłoby



Ryc.1. Hipotetyczny wpływ szczepionek i ich składników dodatkowych na równowagę immunologiczną u dzieci [5]

PaC – krztusiec bezkomórkowy (acelularny) stosowany w większości krajów

PwC – krztusiec pełnokomórkowy stosowany w Polsce

APC – komórka prezentująca antygen

Ag – antygen

zapobiec alergii? Dotychczas większość badań nie wykazała takiego protekcyjnego działania u człowieka [5].

Przejściowy wzrost poziomu swoistych IgE po iniekcji wieloma dziecięcymi szczepionkami włączając krztusiec, błonice, tężec i odrę, wydaje się być częścią regularnej, prawidłowej odpowiedzi immunologicznej na szczepienia [7]. Natomiast ta przejściowa odpowiedź nie może być związana ze wzrostem wrażliwości na alergeny niezależne i nie może być uznana za czynnik ryzyka dla klinicznej manifestacji atopii [8].

Badania na zwierzętach wykazały, że do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego potrzeba delikatnego zbalansowania między obydwojema ramionami równoważni immunologicznej, a jej przechylenie na którąkolwiek ze stron może być szkodliwe dla organizmu.

Podejrzenie, że wczesna immunizacja dzieci może podnosić ryzyko reakcji anafilaktycznych wskazuje na konieczność rozważenia od nowa korzyści i ryzyka płynących z masowego szczepienia dzieci, szczególnie dzieci małych i niemowląt. Z jednej strony istnieje ryzyko rozwoju choroby czy śmierci spowodowanej błędem przy podaniu szczepionki przeciw chorobie zakaźnej, na którą można nie zachorować przez całe życie, ale z drugiej strony zdajemy sobie sprawę, że to ryzyko jest bardzo małe, szczególnie dla występowania groźnych reakcji anafilaktycznych.

Reakcje alergiczne na szczepionki odpornościowe

Danych na to, że rutynowe szczepienia dziecięce mogą przyczynić się do usposabiania i rozwoju alergii jest niewiele, za to dobrze znany jest fakt występowania reakcji alergicznych na szczepionki, włączając przypadki niebezpieczne dla życia, te na szczęście bardzo rzadkie. Wśród substancji mogących wywołać reakcje alergiczne są pozostałości białka jaja kurzego w szczepionkach zawierających żywe wirusy, rosnące na podłożach z zarodków kurzych, ale również dodatkowo adiuwanty (glin) oraz zanieczyszczenia (żelatyna, antybiotyki).

Najgorętsze dyskusje, jako potencjalnie niebezpiecznej dla dzieci uczulonych na białko jaja kurzego, wzbudza szczepionka przeciw odrze, jako że wirus używany w szczepionce rośnie na fibroblastach zarodków kurzych [9]. Ostatnie badania wskazują, że prawdopodobnie duża część alergicznych reakcji u pacjentów po szczepieniu na odrę, świnkę i różyczkę były wywołane nie bezpośrednio białkiem jaja, a żelatyną, która jest dodawana jako stabilizator do tych szczepionek [10,11]. Śladowe pozostałości białka jaja kurzego zostały znalezione też w innych szczepionkach hodowanych na fibroblastach zarodków kurzych (świnka, kleszczowe zapalenie mózgu, wścieklizna). Wyższe, ale mimo wszystko nadal niskie, wartości resztek białka kurzego znaleziono w szczepionkach na grypę, a najwyższe w szczepionce przeciw żółtej gorączce, która jest hodowana na embrionach kurzych [12].

W związku z wykrywalną ilością antygenów jaja kurzego szczepienie przeciwko grypie, które jest w ostatnim czasie coraz powszechniej stosowane, może być związane z podwyższonym ryzykiem u osób z alergią na jajko. Określono próg bezpieczeństwa dla zagrożonych pacjentów: szczepionkę uznaje się za bezpieczną, jeśli zawartość proteiny jaj jest niższa niż 1,2 µg/ml [13].

W wielu badaniach wykazano, że większość dzieci nadwrażliwych na jajko dobrze toleruje szczepienia typu odra-świnka-różyczka, jednak dzieciom z wysoką wrażliwością na białko jaja kurzego, polecana jest dostępna na

rynku w Europie szczepionka wolna od białka kurzego, w której wirusy są hodowane na ludzkich komórkach diploidalnych (Triviraten, Berna Biotech Ltd, Bern, Switzerland) [14]. Generalnie nadwrażliwość na białko jaja kurzego jest względnym przeciwwskazaniem do szczepienia. Przy bardzo wysokiej nadwrażliwości pacjent powinien być szczepiony w miejscu przystosowanym do szybkiego leczenia ciężkich reakcji systemowych, a po iniekcji powinien pozostać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut.

Ponieważ pojawiają się doniesienia o reakcjach alergicznych na żelatynę, trwają poszukiwania bardziej bezpiecznego stabilizatora szczepionki, obecnie w badaniach jest wysoko shydrolizowana żelatyna, która wydaje się bardziej bezpieczna. Tymczasem lepiej będzie zalecić ostrożność w ordynowaniu szczepionek zawierających żelatynę osobom, które w przeszłości miały reakcje alergiczne po jej spożyciu [15].

Reasumując, żadne z opublikowanych dotąd badań nie potwierdziło bezspornie związku szczepień ochronnych z alergią. Ciągłe jeszcze ryzyko pozostawienia dziecka bez szczepienia przewyższa znacznie ryzyko iniekcji. Niemniej jednak przyszłe szczepionki, które muszą zapewnić optymalną ochronę naszym dzieciom powinny być komponowane bardzo ostrożnie pod względem dawki i typu drobnoustroju, a także zawartości substancji dodatkowych.

Piśmiennictwo

- Naim J, van Oss C, Wu W, Giese R, Nickerson P. Mechanisms of adjuvancy: I- Metal oxides as adjuvants. *Vaccine* 1997; 15: 1183-1193.
- Edelman R. Vaccine adjuvants. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 370-383.
- Constant S, Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses; the alternative approaches. *Ann Rev Immunol* 1977; 15: 297-305.
- Kay A. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001; 344: 1263-1269.
- Grüber C, Nilsson L, Björkstén B. Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 296-311.
- Ryan M, Murphy G, Ryan E i wsp. Distinct T- cell subtypes induced with whole cell and acellular pertussis vaccines in children. *Immunology* 1998; 93: 1-10.
- Rowe J, Macaubas C, Monger T. Antigen specific responses to diphtheria- tetanus-acellular pertussis vaccine in human infants are initially Th2 polarized. *Infect Immunol* 2000, 68, 3873-3877.
- Mark A, Björkstén B, Granström M. Immunoglobulin E responses to diphtheria and tetanus toxoid after booster with aluminium-adsorbed and fluid DT- vaccines. *Vaccine* 1995; 13: 669-673.
- Lewis S, Britton J. Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the etiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1498-1500.
- Fasano M, Wood R, Cooke S, Sampson H. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992; 120: 878-881.
- James J, Burks A, Roberson P, Sampson H. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1262-1266.
- Miller J, Orgel H, Meltzer E. The safety of egg- containing vaccines for egg- allergic patient. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 568-573.
- James J, Zeiger R, Lester M. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133: 624-628.
- Grüber C, Niggemann B. A practical approach to immunization in atopic children. *Allergy* 2002, 57, 472-479.
- Nakayama T, Aizawa C, Kuno Sakai H. A analysis of gelatin allergy and determination of it relationship to the previous administration of containing acellular pertussis vaccine combine diphtheria and tetanus toxoid. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 321-325.