

# IMMUNOPROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ UKŁADU ODDECHOWEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY

## IMMUNOPROPHYLAXIS OF RESPIRATORY SYSTEM INFECTIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

**Agnieszka Lipiec, Bolesław Samoliński**

Samodzielna Pracownia Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych AM w Warszawie

**Streszczenie:** Zakażenia układu oddechowego są najczęstszą przyczyną chorobowości we wszystkich grupach wiekowych. Chorobotwórcze drobnoustroje to przede wszystkim wirusy i bakterie. W leczeniu chorób układu oddechowego wywołanych przez wirusy ciągle nie dysponujemy skutecznymi preparatami. Skuteczność standardowych antybiotyków w leczeniu bakteryjnych zakażeń układu oddechowego w nieuchronny sposób zmniejsza się z powodu pojawienia się zarówno wielu szczepów opornych, jak też licznych nowych drobnoustrojów chorobotwórczych. W tej sytuacji konieczne jest prowadzenie czynnej profilaktyki immunologicznej. W pracy przedstawiono aktualne możliwości czynnej immunoprofilaktyki zakażeń układu oddechowego u dzieci i młodzieży.

**Słowa kluczowe:** zakażenie układu oddechowego, szczepionki, immunomodulatory, dzieci

**Abstract:** *Infections of the respiratory system are the most frequent cause of morbidity in all age groups. The pathogenic microorganisms are predominantly viruses and bacteria. We still do not possess efficacious therapeutic preparations to fight the diseases of respiratory system generated by viruses. The effectiveness of standard antibiotics used in the treatment of bacterial infections of respiratory system dwindle inevitably. This phenomenon is caused by the existence of resistant bacterial strains and numerous new pathogenic microorganisms. In these circumstances it is essential to perform active immunoprophylaxis. Currently available methods employed in active immunoprophylaxis of the respiratory system infections in children and adolescents are presented in this article.*

**Key words:** *respiratory system infections, vaccines, immunomodulators, children*

Zakażenia układu oddechowego są najczęstszą przyczyną chorobowości we wszystkich grupach wiekowych. Mimo, że stan zdrowia całego społeczeństwa wyraźnie się poprawił, częstość zakażeń układu oddechowego jest praktycznie taka sama jak przed trzydziestoma laty. Wśród dzieci poniżej 5 roku życia infekcje dróg oddechowych występują przeciętnie od 5 do 9 razy w ciągu roku u mieszkających w mieście oraz od 3 do 5 razy u dzieci żyjących na wsi. U dzieci starszych częstość ta jest ponad dwukrotnie mniejsza (1, 2, 3).

### Czynniki etiologiczne zakażeń dróg oddechowych

Zakażenia układu oddechowego mogą być wywołane przez wszystkie grupy drobnoustrojów: wirusy, bakterie,

grzyby i pierwotniaki (4, 5, 6). Wirusy stanowią najczęstszą przyczynę tych zakażeń. Druga co do częstości grupa drobnoustrojów patogennych górnych i dolnych dróg oddechowych to bakterie. Natomiast zakażenia pierwotniakowe i grzybicze dotyczą grup chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka, najczęściej pod postacią pierwotnych lub wtórnych niedoborów odporności.

Szczególnie istotny jest udział wirusów w ostrych zakażeniach układu oddechowego; wywołują one często łagodne, nawracające infekcje, obejmujące zazwyczaj górne drogi oddechowe. Zakażenia wirusowe układu oddechowego wikłane są często nadkażeniem bakteryjnym, dają również możliwość wywołania nadreaktywności oskrzeli (3, 7). Wirusy odpowiedzialne za zakażenia układu oddechowego u dzieci, to przede wszystkim wirusy grypy, paragrypy, wi-

rus RS, rynowirusy, enterowirusy, *Coxsackie A i B*, koronowirusy i adenowirusy.

Bakteryjne patogeny układu oddechowego dzielimy na typowe i atypowe. Zakażenia typowe wywołwane są przez tlenowce: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* oraz beztlenowce: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* i *Peptostreptococcus*. Najwięcej zakażeń dróg oddechowych we wszystkich grupach wiekowych, w tym zapaleń płuc, wywołuje *Streptococcus pneumoniae* (8). Częstość czynnikiem etiologicznym zapaleń oskrzeli i płuc są także pałeczki *Haemophilus influenzae* (9, 10). W ostatnich latach obserwuje się wzrost zakażeń wywołanych przez *Bordetella pertussis* i *Bordetella parapertussis*, odnotowano także zachorowania na błonicę (*Corynebacterium diphtheriae*) (11). Do atypowych bakterii wywołujących zakażenia układu oddechowego należą *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionellae* oraz *Rickettsiae*. *Mycoplasma pneumoniae* wywołuje zakażenie przede wszystkim u dzieci starszych i młodzieży (4).

Spośród grzybów głównym czynnikiem etiologicznym jest *Candida albicans*, choć coraz częściej izoluje się inne gatunki z rodzaju *Candida*. Najczęściej obserwuje się kandydozę jamy ustnej, jednakże zajęte mogą być też dolne drogi oddechowe. Obserwuje się wzrost udziału innych grzybów w zakażeniach układu oddechowego, zwłaszcza u chorych z niedoborami odporności. Są to przede wszystkim: *Aspergillus sp.*, *Mucor sp.*, *Cryptococcus neoformans* i *Coccidioides immitis* wywołujące ciężkie postaci zapalenia płuc (4).

Pierwotniak *Pneumocystis carinii* może wywoływać zapalenie płuc u niemowląt, szczególnie przy istniejących zaburzeniach odporności, u dzieci wielokrotnie hospitalizowanych bądź przebywających w żłobkach (4).

Patogeny zarówno wirusowe, jak i bakteryjne czy grzybicze, mogą wywoływać wszelkie postaci ostrego zapalenia dróg oddechowych, w tym zapalenie górnych dróg oddechowych, ostre zapalenie krtani, zapalenie tchawicy, zapalenie oskrzeli oraz zapalenie płuc. W leczeniu ostrego zapalenia dróg oddechowych wywołanych przez patogeny wirusowe ciągle nie dysponujemy skutecznymi preparatami (7). W terapii zakażeń bakteryjnych zasadniczą rolę odgrywa antybiotykoterapia. Należy zaznaczyć, że skuteczność standardowych antybiotyków, takich jak penicyliny, cefalosporyny i makrolidy, w sposób nieuchronny ulega zmniejszeniu z powodu pojawienia się zarówno wielu szczepów opornych, jak też licznych nowych drobnoustrojów chorobotwórczych (5). W tej sytuacji konieczne staje się z jednej strony poszukiwanie nowych substancji leczniczych opornych na działanie enzymów patogenów lub też o odmiennym mechanizmie działania, z drugiej natomiast - upowszechnianie sprawdzonej, czynnej profilaktyki immunologicznej, w tym realizację dających odporność swoistą szczepień obowiązkowych i zalecanych (12, 13).

### Swoista immunoprofilaktyka bakteryjnych zakażeń układu oddechowego

W zakresie czynnej swoistej immunoprofilaktyki bakteryjnych zakażeń układu oddechowego dysponujemy obecnie następującymi skutecznymi szczepionkami: przeciw błonicy (*Corynebacterium diphtheriae*), kokluszowi (*Bordetella pertussis*), zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b i *Streptococcus pneumoniae* oraz gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*) (14, 15).

### Szczepionka przeciw *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)

Szczepionki pierwszej generacji przeciw *Haemophilus influenzae* typ b (zawierały fosforan polirybozylrybitolu – po-

lisacharydowy antygen otoczkowy) ze względu na niską immunogenność były nieskuteczne u dzieci młodszych. Szczepionki drugiej generacji, tzw. koniugowane, zawierają antygen polisacharydowy połączony z białkiem nośnikowym, którym jest toksoid błonicy lub tężcowy, toksoid zmutowanego szczepu *Corynebacterium diphtheriae* CRM 197 lub składnik ściany komórkowej *Neisseria meningitidis*. Szczepionki te wykazują wysoką skuteczność u niemowląt i młodszych dzieci (16, 17, 18). Aktualnie dysponujemy następującymi szczepionkami przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (18,19):

– ACT Hib – inaktywowana szczepionka zawierająca antygen PRP bakterii Hib, sprzężony z anatoksyną tężcową. Przeznaczona jest do stosowania od 2 miesiąca życia, liofilizowana, z rozpuszczalnikiem, w dawce 0,5 ml.

– HIBERIX – inaktywowana szczepionka zawierająca antygen PRP bakterii Hib, sprzężony z anatoksyną. Przeznaczona jest do stosowania od 2 miesiąca życia, liofilizowana z rozpuszczalnikiem w dawce 0,5 ml.

– PEDVAX Hib – inaktywowana szczepionka płynna, zawierająca antygen PRP bakterii Hib, sprzężony z kompleksem białkowym błony komórkowej *N. meningitidis*, w dawce 0,5 ml, do stosowania od 2 miesiąca życia.

Ponadto stosować można szczepionkę przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b skojarzoną ze szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B: PROCO-MVAX lub skojarzoną ze szczepionką przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (krztusiec acelularny), polio: INFANRIX-IPV-Hib.

Szczepienia przeciw zakażeniu *Haemophilus influenzae* realizowane są według 3 różnych schematów, w zależności od wieku dziecka (18, 19):

– schemat I – szczepienie rozpoczyna się w 2 miesiącu życia, łącznie ze szczepieniem DTP. W sumie dziecko otrzymuje 3 dawki w 1 roku życia i 4-tą uzupełniającą między 16 a 18 miesiącem życia,

– schemat II – szczepienie rozpoczyna się w 6 miesiącu życia, druga dawka w odstępie 1-2 miesięcy, a trzecia dawka po 12 miesiącach od drugiej dawki,

– schemat III – dzieciom w wieku od 12 miesiąca do 5 roku życia podaje się tylko jedną dawkę szczepionki.

Nie odnotowano żadnych poważnych niepożądanych odczynów poszczepiennych. Odczyny takie jak: gorączka, wysypka skórna lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia odnotowuje się w 2,7%-5,6% dzieci poddanych wakcynacji. Wprowadzenie do immunoprofilaktyki skoniugowanych szczepionek przeciw Hib spowodowało istotny spadek zachorowań na inwazyjne postaci zakażenia tj. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie nagłośni czy posocznicy (16). W krajach, w których szczepienie przeciw Hib wprowadzono do obowiązującego kalendarza szczepień odnotowano spadek zachorowań o 90% (17, 20). Niepokojące doniesienia o wyraźnej tendencji wzrostowej zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* w naszym kraju uzasadniają upowszechnianie czynnego uodpornienia. Aktualny kalendarz szczepień w Polsce ze względów finansowych uznaje szczepienie przeciw *Haemophilus influenzae* typ b za nieobowiązkowe, jednakże zalecane (na koszt pacjenta) (18, 19).

### Szczepionka przeciw *Streptococcus pneumoniae*

Dwoinka zapalenia płuc jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń układu oddechowego u dzieci w różnym wieku. Proces zapalny będący wynikiem zakażenia dotyczyć może zarówno górnych jak i dolnych dróg oddechowych, jednak przede wszystkim stwierdza się zapalenie płuc: u niemowląt o charakterze odoskrzelowym, a u dzieci starszych w postaci zmian jednoogniskowych z odczynem ze strony

opłucnej (1, 8). Niekiedy z zakażenia układu oddechowego wywodzą się ciężkie inwazyjne stany chorobowe, takie jak posocznica czy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. W transmisji zakażenia brać mogą udział zdrowi nosiciele, co ma szczególne znaczenie w dużych skupiskach dzieci, takich jak żłobki, przedszkola i szkoły (1, 3, 4). U 30-60% zdrowych osób stwierdza się obecność *Streptococcus pneumoniae*. Zakażeniem pneumokokowym sprzyjają zimowe infekcje wirusowe. Jednym z poważniejszych problemów ostatnich lat jest narastająca oporność pneumokoków na antybiotyki, w szczególności na beta-laktamy, co znacznie utrudnia terapię.

W takiej sytuacji szczególną rolę odgrywa czynna immunoprofilaktyka przeciw zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* (21, 22). Obecnie stosowane są 23-poliwalentne szczepionki przeciw *Streptococcus pneumoniae*: Pneuma 23 i Pneumovax 23. Zakres ich działania obejmuje ponad 90% serotypów wywołujących istotne zakażenia, w tym również serotypy odporne na penicylinę. Nieskonjugowana szczepionka poliwalentna, składająca się z wysokooczyszczonych polisacharydów otoczkowych dwoinek zapalenia płuc nie jest aktywna u dzieci poniżej 2 roku życia (1, 19). Szczepienia są zalecane przede wszystkim w grupach ryzyka: u dzieci powyżej 2 roku życia z niedoborami odporności, z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego, układu krążenia, schorzeniami metabolicznymi (między innymi cukrzycą), przed i po splenektomii (1, 12). Szczepienie składa się z dawki podstawowej i przypominającej po 4-5 latach, ale już pierwsza dawka daje odporność przeciw serotypom zawartym w szczepionce. Ostatnio na rynku farmaceutycznym pojawiła się 7-walentna, skoniugowana z białkiem nośnikowym CRM 197, szczepionka przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, którą można stosować już u niemowląt (23). Szczepionka ta podana w 2, 4, 6 (szczepienie podstawowe) oraz 12 miesiącu życia (dawka przypominająca) zmniejszyła zapadalność na zapalenie płuc u dzieci w 33-73 procentach (23).

### Szczepionka przeciw błonicy

W naszym kraju szczepienia przeciw błonicy są obowiązkowe i bezpłatne (19). Szczepionka zawiera stężoną anatoksynę (toksoid), będącą zdenaturowaną chemicznie toksyną *Corynebacterium diphtheriae*, adsorbowaną na wodorotlenku glinu. W Polsce zalecane jest stosowanie szczepienia przeciw błonicy w skojarzeniu z anatoksyną tężcową (DT, Td) lub z anatoksyną tężcową i szczepionką przeciw krztuścowi: komórkową (DTP) lub bezkomórkową (DTPa). DT – szczepionka błonico-tężcowa pediatryczna przeznaczona jest do szczepienia podstawowego dzieci z przeciwwskazaniem do szczepień przeciw krztuścowi oraz jako pierwsza dawka przypominająca u dzieci w 6 roku życia. Td – szczepionka tężcowa błonicza dla dorosłych oraz młodzieży i dzieci powyżej 7 roku życia, zawiera oczyszczone toksoidy: tężcowy i błonicy. Zawartość toksoidu błonicy jest znacząco zmniejszona w stosunku do szczepionki pediatrycznej. Przeznaczona jest przede wszystkim do szczepienia przypominającego. Obowiązujący kalendarz szczepień obejmuje podstawowy schemat trzech dawek (DTP lub DTPa) podawanych w 2, 4, 6 miesiącu życia oraz czwartą dawkę (DTP lub DTPa) uzupełniającą szczepienie podstawowe. Trzy dawki (DT, Td) przypominające podaje się w 6, 14 i 19 roku życia. W ostatnich latach, ze względu na wzrastające zagrożenie błonicy, zaleca się kolejne dawki przypominające u dorosłych podawane co 10 lat (19).

### Szczepionka przeciw krztuścowi

W swojej immunoprofilaktyce przeciwkrztuścowej dysponujemy dwoma rodzajami szczepionek: konwencjonalną

szczepionką komórkową oraz szczepionką bezkomórkową (19, 24, 25). W polskim kalendarzu szczepień obecne są wyłącznie w skojarzeniu ze szczepionką przeciw błonicy i tężcowi (19). Szczepionka przeciwkrztuścowa komórkowa (P) zawiera zawiesinę inaktywowanych pod wpływem czynników chemicznych lub termicznych komórek *Bordetella pertussis*. Skojarzone szczepionki zawierające anatoksynę błonicy i tężcową oraz pełnokomórkowy składnik krztuścowy (DTP) wywołują często miejscowe odczyny poszczepienne (rumień, obrzęk, bolesność w miejscu wstrzyknięcia) oraz łagodne ogólnoustrojowe odczyny niepożądane (gorączka, senność, niepokój, brak łaknienia). Rzadziej (1:1750 dawek DTP) odnotowywane są cięższe ogólnoustrojowe odczyny poszczepienne: drgawki lub zapaść z zaburzeniami przytomności. Częstość, z jaką dojdź może w okresie poszczepiennym do rozwoju ostrej encefalopatii, jest jeszcze niższa (0-10,5 :1000000 dawek DTP). Niektórzy badacze łączą powyższe odczyny poszczepienne z komórkową formą szczepionki krztuścowej. Stało się to powodem do opracowania lepiej oczyszczonych (bezkomórkowych) szczepionek przeciwko krztuścowi, które skutecznie zapobiegają zachorowaniom, a jednocześnie rzadziej wywołują odczyny poszczepienne (26, 27, 28). W skład bezkomórkowych szczepionek przeciwko krztuścowi (aP) wchodzi inaktywowane toksyny krztuścowe oraz co najmniej jeden inny antygen *Bordetella pertussis*: hemaglutynina włókienkowa, pertaktyna – białko błony zewnętrznej albo aglutynogeny zawarte w rząskach (24, 25). Bezkomórkowe (acelularne) szczepionki przeciwko krztuścowi zawierają znacznie mniejszą ilość endotoksyny niż szczepionki pełnokomórkowe. Wykazują podobną skuteczność do szczepionek komórkowych (P), która wynosi 89-91% (11, 24, 25). Szczepionki komórkowe i bezkomórkowe mogą być stosowane zamiennie, uznaje się je za alternatywne w okresie przejściowym, do czasu wydania zaleceń o stosowaniu wyłącznie aP. Zawsze dążyć należy do stosowania bezkomórkowej szczepionki tego samego producenta podczas całej serii szczepień przeciwko krztuścowi. Nie ma bowiem danych o bezpieczeństwie, immunogenności i skuteczności zamiennego używania preparatów różnych producentów przy podawaniu kolejnych dawek. W polskim kalendarzu szczepień immunizacja przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową (DTP) jest obowiązkowa i bezpłatna, natomiast szczepionką acelularną – wykonywana jest odpłatnie (19). Podstawowy schemat szczepień przeciwko krztuścowi obejmuje trzy dawki w 2, 4, 6 miesiącu życia oraz czwartą dawkę uzupełniającą w 16-18 miesiącu życia dziecka (19).

### Szczepionka przeciw gruźlicy (BCG)

Szczepionka przeciw gruźlicy (BCG) zawiera żywe, atenuowane, zmutowane prątki bydłce.

Szczepienia te są w naszym kraju obowiązkowe i bezpłatne (19). W polskim kalendarzu szczepień podstawowy schemat obejmuje szczepienie noworodków w ciągu 24 godzin po urodzeniu oraz dawkę przypominającą w wieku 7 lat bez wykonywania próby tuberkulinowej. W 12 miesiącu życia szczepieniu podlegają tylko te dzieci, u których w wyniku pierwszego szczepienia BCG nie powstała blizna lub średnica blizny jest mniejsza niż 3 mm. U dzieci ze stycznością z chorym na gruźlicę należy wykonać próbę tuberkulinową i szczepić dzieci tuberkulinoujemne (gdy średnica odczynu po 72 godzinach jest mniejsza niż 6 mm). U młodzieży w wieku 12 i 18 lat przypominające szczepienie BCG wykonuje się w przypadku ujemnego wyniku próby tuberkulinowej. Ponadto szczepienie wykonuje się u wszystkich osób do 30 roku życia, u których z różnych wskazań wykonano próbę tuberkulinową, a jej wynik jest ujemny (19).

## Swoista czynna immunoprofilaktyka wirusowych zakażeń układu oddechowego

W czynnym swoim zapobieganiu zakażeniom wirusowym układu oddechowego aktualnie dysponujemy dwoma szczepionkami: przeciw odrze i grypie (19, 29, 30).

### Szczepionka przeciw odrze

Zawiera żywe atenuowane wirusy odry namnażane w hodowli tkankowej fibroblastów zarodków kurzych; zawiera śladowe ilości neomycyny. Atenuowane wirusy nie wywołują objawów choroby, ale zdolne są do replikacji. Szczepienia ochronne przeciw odrze w naszym kraju są obowiązkowe i bezpłatne. W polskim kalendarzu szczepień stosowana jest monowalentna szczepionka przeciw odrze według schematu: dawka podstawowa w 13-15 miesiącu życia oraz dawka przypominająca w 7 roku życia (19). Wywiad wskazujący na przebycie przez dziecko odry nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia. W takim przypadku szczepionkę można podać po upływie 2 miesięcy od wyzdrowienia. W miejsce szczepionki monowalentnej przeciwko odrze podać można szczepionkę potrójną; przeciwko odrze, śwince i różyczce (na koszt pacjenta). Przy szczepieniu przeciw odrze dzieci z atopią zwrócić należy uwagę na ewentualną nadwrażliwość na neomycynę i białko jaja kurzego.

### Szczepionka przeciw grypie

Podstawową metodą zapobiegania zachorowaniom na grypę oraz ciężkim jej powikłaniom jest stosowanie szczepionki przeciw grypie (30). Współczesne szczepionki przeciw grypie zawierają antygeny 3 serotypów wirusa, które są uznane przez WHO za najbardziej prawdopodobne szczepy epidemiczne w danym roku (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B). Z uwagi na występowanie coraz nowszych antygenowo szczepów grypy skład szczepionki jest aktualizowany co roku. Szczepionkę produkuje się z wysoko oczyszczonych, hodowanych na zarodkach kurzych wirusów grypy, które następnie poddawane są inaktywacji. Dostępne są szczepionki z kompletnych lub rozszczepionych wirionów oraz szczepionki podjednostkowe, w skład których wchodzi oczyszczone antygeny powierzchniowe wirusa. Aktualnie dysponujemy następującymi szczepionkami przeciwko grypie (31):

– VAXIGRIP - typu split. Szczepionka płynna, inaktywowana, zawierająca rozszczepione wirusy grypy, w dawce 0,5 ml dla osób powyżej 3 lat,

– VAXIGRIP Junior – typu split. Szczepionka płynna inaktywowana, zawierająca rozszczepione wirusy grypy, w dawce 0,25 dla dzieci w wieku od 6 miesiąca do 35 miesięcy,

– FLUARIX – typu split. Szczepionka płynna inaktywowana, zawierająca rozszczepione wirusy grypy, do stosowania u dzieci w wieku od 6 miesięcy życia do 3 lat w dawce 0,25 ml, a u osób w wieku powyżej 3 lat w dawce 0,5 ml,

– BEGRIVAC – typu split. Szczepionka płynna inaktywowana, zawierająca rozszczepione wirusy grypy, do stosowania u dzieci w wieku od 6 miesiąca życia do 3 lat w dawce 0,25 ml, a u osób w wieku powyżej 3 lat w dawce 0,5 ml,

– INFLUVAC – typu sub-unit. Szczepionka płynna inaktywowana, zawierająca antygeny zewnętrzne wirusa grypy, do stosowania u dzieci w wieku od 6 miesiąca życia do 3 lat w dawce 0,25 ml, a w wieku powyżej 3 lat w dawce 0,5 ml.

Skuteczność szczepionek przeciw grypie zależy głównie od wieku (dzieci i młodzież silniej reagują na szczepienie – dochodzi do wytworzenia wysokiego miana swoistych przeciwciał) i sprawności układu immunologicznego osoby poddanej szczepieniu, jak również od podobieństwa anty-

genowego wirusów użytych do przygotowania szczepionki i wywołujących epidemie. Jeżeli podobieństwo to jest duże, szczepienie zapobiega zachorowaniu u 70-95% osób zaszczepionych (30, 32). Miano przeciwciał wytworzonych po podaniu szczepionki ma działanie ochronne jedynie przez jeden sezon i dlatego zalecane jest powtarzanie szczepienia przed każdym sezonem infekcyjnym. Dla osiągnięcia skuteczności stosowanego szczepienia preparat należy podawać na co najmniej 15 dni przed rozpoczęciem okresu epidemicznego. W polskim kalendarzu szczepienia przeciw grypie są nieobowiązkowe, ale zalecane w grupach ryzyka (na koszt pacjenta) (19). Grupy ryzyka stanowią pacjenci z zaburzeniami odporności, przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego, układu krążenia, chorobami metabolicznymi, osoby po 50 roku życia, młodsze dzieci przebywające w ośrodkach opieki dziennej, pracownicy służb publicznych (służba zdrowia, nauczyciele, policja, wojsko), a także osoby przebywające w dużych skupiskach ludzi w okresach endemicznych. Ewentualne niepożądane odczyny poszczepienne – ból w miejscu wstrzyknięcia, oraz objawy ogólne pod postacią gorączki (rzadko), bólów mięśniowych, złego samopoczucia; ustępują samoistnie w ciągu 48 godzin po szczepieniu. Zasadniczymi przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw grypie są: uczulenie na produkty używane do produkcji szczepionki (białko jaja kurzego, neomycyna i środki konserwujące) oraz ostre stany zakażenia bakteryjnego lub wirusowego (30).

### Preparaty immunostymulujące

W sytuacji gdy dysponujemy niewielką liczbą skutecznych swoistych przeciwciał przeciw patogenom wywołującym choroby dróg oddechowych oraz wobec narastania oporności bakterii na stosowane antybiotyki poszukuje się innych metod zmniejszenia ryzyka i częstości zakażeń. Jedną z możliwości zapobiegania zakażeniom układu oddechowego jest stosowanie środków, które mają zwiększać odporność immunologiczną dziecka, tzw. immunostymulatorów (immunomodulatorów) (33, 34, 35). Są wśród nich preparaty roślinne oraz preparaty pochodzenia bakteryjnego.

Preparaty roślinne (najczęściej stosowane są ekstrakty jeżówki, aloesu i czosnku) zawierają składniki, którym przypisuje się działania immunostymulujące. Brak standaryzacji składników w poszczególnych preparatach sprawia, że ocena ich działania terapeutycznego jest trudna, co podważa wiarygodność ich stosowania.

Drugą grupę stanowią preparaty pochodzenia bakteryjnego zawierające fragmenty komórek wybranych szczepów bakteryjnych – nieswoiste szczepionki bakteryjne (34, 36, 38). Ich działanie immunostymulacyjne polegać ma na stymulacji układu siateczkowo-śródbłonkowego, aktywacji makrofagów, limfocytów i układu dopełniacza. Wiele doniesień wskazuje na to, że w wyniku stosowania nieswoistych szczepionek bakteryjnych obserwuje się zwiększone wytwarzanie IFN-γ i sIgA oraz wzrost wydzielania niektórych interleukin (TNF-α, IL-2, IL-6, IL-8). W ostatecznym efekcie ma to zmniejszać podatność dziecka na zakażenia (14, 15, 38). Preparaty pochodzenia bakteryjnego podawane są różnymi drogami: pozajelitowo (podskórnie lub domięśniowo), doustnie, podjęzykowo oraz donosowo. Preparaty podawane miejscowo wywołują przede wszystkim odporność miejscową, ograniczoną do błon śluzowych, na które szczepionka jest podawana (35, 39). Działanie immunostymulatorów podawanych doustnie opiera się na założeniu, że czynne antygeny bakteryjne w kontakcie z błoną śluzową jelit pobudzając komórki układu immunologicznego przewodu pokarmowego prowadzą do uogólnionej odpowiedzi

i wzrostu wydolności mechanizmów obronnych w całym organizmie, w tym w obrębie błon śluzowych układu oddechowego. Uważa się, że droga podawania wyciągów bakteryjnych nie wpływa na uzyskanie skuteczności stymulacji. Przeciwwskazaniami do stosowania nieswoistych szczepionek bakteryjnych są: choroby nerek, wątroby, cukrzyca, choroby układowe oraz przewlekłe choroby infekcyjne (36, 38).

W codziennej praktyce profilaktyczno-terapeutycznej zakażeń układu oddechowego stosowane są następujące preparaty immunostymulujące: Broncho-vaxom, Buccalini, IRS-19, Panodinum, Luivac, Polyvaccinum, Ribomunyl i szczepionka Delbeta.

### Broncho-vaxom

Doustna liofilizowana szczepionka zawierająca lizaty bakterii: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaene*, *Staphylococcus aureus* i *Neisseria catarrhalis* (1, 40). Preparat działa immunostymulująco - pobudza mechanizmy odporności komórkowej i humoralnej poprzez pobudzanie makrofagów, zwiększanie liczby krążących limfocytów T oraz zwiększanie stężenia immunoglobulin wydzielanych w obrębie błony śluzowej układu oddechowego. Do działań niepożądanych należą obserwowane niekiedy w trakcie stosowania szczepionki zwiększenie wydzieliny z nosa, nasilenie kaszlu, stany podgorączkowe, a wyjątkowo biegunka i nudności (1, 40).

### Buccalini

Szczepionka zawiera zabite bakterie *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* i *Haemophilus influenzae* (40).

### IRS 19

Szczepionka donosowa, zawierająca lizaty bakterii *Streptococcus spp.*, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Gaŕyia tetragen*, *Neisseria spp.*, *Moraxella spp.*, *Klebsiella pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* (1, 40). Ze względu na miejscowe stosowanie pobudza odporność komórkową i humoralną głównie w obrębie błony śluzowej nosa i zatok. Pobudza wydzielanie sIgA, lizozymu, wpływa na zwiększenie fagocytozy. Zaleca się jej stosowanie w przypadku nawracających infekcji wirusowych lub w przebiegu ostrego zakażenia górnych dróg oddechowych.

### Luivac

Liofilizowana szczepionka zawierająca lizaty bakterii *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* (1, 40). Podanie szczepionki powoduje wzrost odporności swoistej skierowanej przeciwko bakteriom, których ściany wchodzi w skład preparatu, ale również stymulację nieswoistych mechanizmów obronnych (wzrost aktywności fagocytarnej neutrofilów i makrofagów, zwiększoną produkcję interferonu) (1, 41, 42).

Działania niepożądane to sporadycznie występujące łagodne dolegliwości żołądkowo-jelitowe lub wysypki skórne. Do przeciwwskazań należy ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy (nie stosować u dzieci do 3 roku życia).

### Panodinum

Wieloważna szczepionka, zawierająca zabite ogrzewaniem komórki bakterii 7 szczepów: *Streptococcus pyogenes*,

*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* i *Escherichia coli* (1, 40). Nie stosuje się u dzieci poniżej 3 roku życia (1, 40). Działania niepożądane to obrzęk, zaczerwienienie i bolesność w miejscu wstrzyknięcia, podwyższona temperatura ciała, bóle mięśniowe, dreszcze, bóle głowy i ogólne osłabienie.

### Polyvaccinum

Poliwalentna szczepionka zawierająca zabite ogrzewaniem komórki bakterii: *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* i *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriae* i *Moraxella catarrhalis* (1, 40). Preparat stymuluje odporność nieswoistą, a w przypadku stosowania donosowego uodparnia miejscowo. Nie stosuje się go u dzieci poniżej 2 roku życia (1, 40).

### Ribomunyl

Preparat zawiera proteoglikany pochodzące ze ścian komórkowych *Klebsiella pneumoniae* i rybosomy pochodzące z bakterii: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* (1, 40). Pobudza swoistą i nieswoistą odpowiedź komórkową i humoralną, w efekcie powoduje wzrost odporności przeciwko zakażeniom wirusowym, bakteryjnym i grzybiczym (1, 43). Do działań niepożądanych należy, mogące wystąpić po podaniu doustnym, nadmierne wydzielanie śliny.

### Szczepionka Delbeta

Zawiera zautolizowane i zabite ogrzewaniem komórki bakterii: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* i *Pseudomonas aeruginosa*. Działa bodźcowo i pirogennie. Uważa się, że stymuluje odporność swoistą wobec szczepów zawartych w preparacie. Nie stosuje się u dzieci poniżej 3 roku życia (1, 40).

### Podsumowanie

Mimo wielu opinii klinicznych aktualnie nie ma pełnej zgodności co do skuteczności preparatów immunostymulujących, stosowanych w profilaktyce zakażeń układu oddechowego u dzieci i młodzieży. Wynika to z braku w pełni obiektywnych naukowych ocen. Większość publikacji dotyczących skuteczności preparatów immunostymulujących rozważa kwestie zmniejszenia częstości występowania zakażeń bakteryjnych. Efektywność tych preparatów wyraża się zmniejszonym o minimum 50% występowaniem zakażeń układu oddechowego (41, 42, 43). Ocena skuteczności klinicznej preparatów immunostymulujących wymaga z pewnością obiektywnych zunifikowanych badań wielośrodkowych.

W świetle przeglądu aktualnych możliwości zapobiegania zakażeniom układu oddechowego u dzieci i młodzieży należy podkreślić konieczność stosowania szczepień obowiązkowych i zalecanych (przeciw *Haemophilus influenzae* typ b, przeciw *Streptococcus pneumoniae* i przeciw grypie). Stosowanie immunostymulatorów rozumiane jako działanie mające na celu wzrost korzystnej dla ustroju aktywności immunologicznej jest wysoce celowe u dzieci i młodzieży z nawracającymi zakażeniami układu oddechowego.

## PIŚMIENNICTWO:

1. Chazan R. Zakażenia układu oddechowego. L. Medica Press, Bielsko Biała 1998, 193-227.
2. Chmielewska-Szewczyk D. Profilaktyka zakażeń układu oddechowego. W: Choroby infekcyjne układu oddechowego u dzieci. Red. D. Chmielewska-Szewczyk, Via Medica, Gdańsk 2001, 230-231.
3. Chmielewska-Szewczyk D. Zakażenia dolnych dróg oddechowych u dzieci. *Terapia* 2001, 2, 19-27.
4. Chmielewska-Szewczyk D. Czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego. W: Choroby infekcyjne układu oddechowego u dzieci. Red. D. Chmielewska-Szewczyk, Via Medica, Gdańsk 2001, 7-12.
5. Dzierżanowska D. Czynniki etiologiczne zakażeń dróg oddechowych u dzieci oraz ich wrażliwość na antybiotyki. *Med. Prakt.* 1996, 7-8, 109-112.
6. Hryniewicz W. Nowe aspekty zakażeń – perspektywa 2000 W: Immunoterapia Chorób układu oddechowego. Red. T. Płusa, Medpress, Warszawa 2000, 11-20.
7. Rodriguez W. J. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. *J. Pediatr.*, 1999, 135, 545-550.
8. Mc Cracken G. H. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr. Inf. Dis. J.* 2000, 19, 273-277.
9. Gałązka A. Choroby wywołane przez pałeczki *Haemophilus influenzae* typu b (Hib). *Prz. Ped.*, 1998, 28, 93-98.
10. Rudkowski Z., Szenborn L. *Haemophilus influenzae* b (Hib) u dzieci – dawno znany patogen i aktualne problemy zakażeń inwazyjnych. *Ped. Pol.*, 1998, 73, 851-857.
11. Przybyszewski M., Grzybowska K., Sass-Just M. Krztusiec u dzieci. *Przegl. Ped.* 2000, 30 (4), 259-262.
12. Chmielewska D. Wskazania i przeciwwskazania do stosowania szczepionek bakteryjnych u dzieci. W: Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu przewlekłych zapaleń układu oddechowego. Red. J. Hałasa, Medpress, Warszawa 1999, 106-110.
13. Bellanti J. A., Zelig B. J. Current concepts of immune interventions in children with respiratory diseases. *Respiration* 1994, 61, Suppl. 1, 3-7.
14. Piontek E. Możliwości zapobiegania zakażeniom układu oddechowego u dzieci. *Terapia* 2001, 2, 40-44.
15. Jung A. Możliwości zapobiegania zakażeniom układu oddechowego u dzieci. W: Immunoterapia chorób układu oddechowego. Red. T. Płusa, Medpress, Warszawa 2000, 320-324.
16. Szenborn L. Szczepienia przeciw zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* b (Hib). *Nowa Padiatria* 2000, 19, 25-28.
17. Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe lessons learned. *Pediatr. Inf. Dis. J.* 1998, 17, 113-116.
18. Szajner Milart I. Występowanie inwazyjnych chorób wywołanych *Haemophilus influenzae* b u dzieci i aktualne możliwości skutecznej profilaktyki. *Klin. Pediatr.* 2001, 8, 4, 489-492.
19. Program Szczepień Ochronnych 2001, załącznik Nr 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2001 (Dz. U. Nr 148, poz. 1661).
20. Peltola H., Aavitsland P., Hansen K. G., Jonsdottir K. E., Nokleby H., Romanus V.: Perspective A five – country analysis of the impact of four different *Haemophilus influenzae* type b conjugates and vaccinations strategies in Scandinavia. *J. Inf. Dis.* 1999, 179, 223-229.
21. Koivuola I., Sten M., Leinonen M., Makela P. H. Clinical efficacy of pneumococcal vaccinen in the elderly: a randomized, singleblind population-based trial. *Am. J. Med.* 1997 103, 281-290.
22. Black S., Shinefield H., Fireman B. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr. Inf. Dis. J.*, 2000, 19, 187-195
23. Eskola J., Kilpi T., Palmu A. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 403-409.
24. Poland G. A. Acellular pertussis vaccines: new vaccines for an old disease. *Lancet* 1996, 347, 209-210.
25. Edwards K., Decker M. Acellular pertussis vaccines for infants. *N. Engl. J. Med.* 10996, 334, 391-392.
26. Greco D., Salmaso S., Mastrantonio P. A controlled trial of two acellular vaccines and on whole-cell vaccine against pertussis. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 341-348.
27. Salmaso S., Mastrantonio P., Tozzi A. E. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001, 108, 91-95.
28. de Serres G., Shadmani R., Boulianne N. Effectiveness of a single dose of acellular pertussis vaccine to prevent pertussis in children, primed with pertussis whole cell vaccine. *Vaccine* 2001, 19, 3004-3008.
29. Fedson D. S. Influenza and pneumococcal immunization strategies for physicians. *Chest.* 1994, 91, 436-443.
30. Brydak L. B. Szczepienia przeciwko grypie. W: Astma oskrzelowa i przewlekłe obturacyjna choroba płuc. Red. T. Płusa, K. Jahnz-Różyk. Medpress, Warszawa 2001, 259-267.
31. Dulny G. Dostępność preparatów szczepionkowych w Polsce. *Przew. Lek.* 2002, 2, 29-34.
32. Reichert T. A., Sugaya N., Fedson S. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 889-896.
33. Bergman K. C., Waldmann R. H. Stimulation of secretory antibody following oral administration of antigen. *Rev. Infect. Dis.* 1988, 10, 939-950.
34. Geogiev V. S., Yamaguchi H. Immunomodulating drugs. *Ann. NY Acad. Sci.* 1993, 685, 1-7.
35. Płusa T. Skuteczność immunoterapii nieswoistej w chorobach układu oddechowego. W: Immunoterapia chorób układu oddechowego. Red. T. Płusa, Medpress, Warszawa 2000, 229-239.
36. Hałasa J., Hałasa M. Właściwości lecznicze bakteryjnych szczepionek nieswoistych stosowanych w zakażeniach dróg oddechowych. W: Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu przewlekłych zapaleń układu oddechowego. Red. J. Hałasa, Medpress, Warszawa 1999, 110-116.
37. Płusa T. Wyciągi antygenów bakteryjnych w leczeniu nawracających zakażeń układu oddechowego. *Klinika (Pulmonologia)* 1997, 4, 4, 181-183.
38. Kurzawa R., Bukowczan Z. Immunoterapia nieswoista u dzieci. W: Immunoterapia chorób układu oddechowego. Red. T. Płusa, Medpress, Warszawa 2000, 240-244.
39. Rogala B. Immunoterapia nieswoista. W: Astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc. Red. T. Płusa i K. Jahnz-Różyk. Medpress, Warszawa 2001, 254-258.
40. Podlewski J., Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. Split Trading, Warszawa 1999, 826-829.
41. Hałuszka J., Gutkowski P., Kalaciński W., Halkiewicz F., Lesiak-Bednarek A., Pisiewicz K., Nowacka K. Ocena skuteczności immunostymulacji u dzieci w krótkim okresie po zastosowaniu poliwalentnego lizatu bakteryjnego Luivac. *Ped. Pol.* 2000, 75, 7, 571-576.
42. Grevers G., Palacion O. A., Rodriguez B., Abel S., Aubel A. Leczenie nawracających zakażeń dróg oddechowych za pomocą poliwalentnego lizatu bakteryjnego. *Advances in Therapy.* 2000, 17 (2), 103-116.
43. Zakrzewska A., Kowalski H., Gryczyńska D. Ribomunyl w profilaktyce zakażeń górnych dróg oddechowych i ucha środkowego u dzieci. *Przegl. Ped.* 1998, 28, 195-199.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Lipiec  
 Samodzielna Pracownia Profilaktyki  
 Zagrożeń Środowiskowych AM w Warszawie  
 Centralny Szpital Kliniczny AM w Warszawie  
 ul. Banacha 1a, Warszawa

