

Podstawy immunologiczne szczepień ochronnych u chorych na astmę

dr n. med.

¹Małgorzata
Bartkowiak-Emeryk

prof. dr hab. n. med.

²Andrzej Emeryk

¹Katedra i Zakład Immunologii
Klinicznej,
UM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med.
Jacek Roliński

²Klinika Chorób Płuc
i Reumatologii Dziecięcej, UM
w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Andrzej
Emeryk

D I A G N O S T Y K A

Immunological aspects of vaccination in asthmatic patients

S U M M A R Y

Asthma is a chronic inflammatory disease and common global health problem. A number of environmental and host factors, including genetic predisposition, environmentally epigenetic changes in gene expressions and deficient immune response to infections in atopic individuals, are risk of asthma; however the relative contributions are unclear. In this review, regarding the role of immunization in asthmatic patients, there have been presented novel data concerning immunological mechanisms associated with impaired innate and acquired immunological response to viral and bacterial infections in individuals with asthma. Impaired innate immune response like mechanic disruption of epithelial barrier and decreased interferons production of epithelial cells which may lead to increased viral replication and bacterial colonization in asthmatic airways. On the other hand microorganisms infections can activate a number of pro-inflammatory and airway remodeling pathways that may have deleterious effect on the rapidly growing airways of young children and asthma progression in older patients. We discuss the recent data identifying plausible pathways by which infections could be casual, particularly in a susceptible atopic host, to asthma and the possible role of specific infections march in allergic airway inflammation. Better understanding of the host and microorganisms-specific factors underlying the observed relationship between allergic inflammatory changes in -the airways and respiratory infections may be critical for revising the view of immunizations as therapeutic method for interrupting the progression of allergic inflammation in atopic patients.

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną, która stanowi poważny problem zdrowotny na całym świecie. Ekspozycja na liczne czynniki

środowiskowe, uwarunkowania genetyczne i zmiany epigenetyczne wynikające z odmiennej ekspresji genów, są powszechnie znanymi czynnikami ryzyka rozwoju astmy. Wzajemne interakcje wymienionych czynników, jak również wynikające z zaburzeń odpowiedzi immunologicznej na zakażenia u osób atopowych, nie są dokładnie poznane. W pracy, dotyczącej roli szczepień ochronnych u chorych na astmę, opisano mechanizmy związane z zaburzeniami wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej na zakażenia wirusowe i bakteryjne u chorych na astmę IgE –zależną. Nieprawidłowości te dotyczą elementów odpowiedzi nieswoistej, takich jak mechaniczne uszkodzenia bariery nabłonka oddechowego oraz obniżonej produkcji interferonów przez komórki nabłonka i komórki dendrytyczne, które prowadzą do zwiększonej replikacji wirusów i kolonizacji bakteriami w drogach oddechowych. Z drugiej strony mikroorganizmy poprzez stymulację miejscowego zapalenia i procesu przebudowy oskrzeli mogą wpływać na rozwój dróg oddechowych u małych dzieci i progresję astmy u osób starszych. Przedstawiono aktualne poglądy na temat związków między niektórymi zakażeniami wirusowymi i bakteryjnymi a astmą u osób atopowych, podkreślając możliwą rolę swoistego marszu infekcyjnego w podtrzymywaniu alergicznego zapalenia. Poznanie roli czynników swoistych dla mikroorganizmów i gospodarza, leżących u podstaw interakcji między zakażeniami dróg oddechowych a zapaleniem alergicznym, może być decydujące dla skorygowania poglądów dotyczących roli szczepień ochronnych jako metody terapeutycznej hamującej progresję zapalenia alergicznego u osób atopowych.

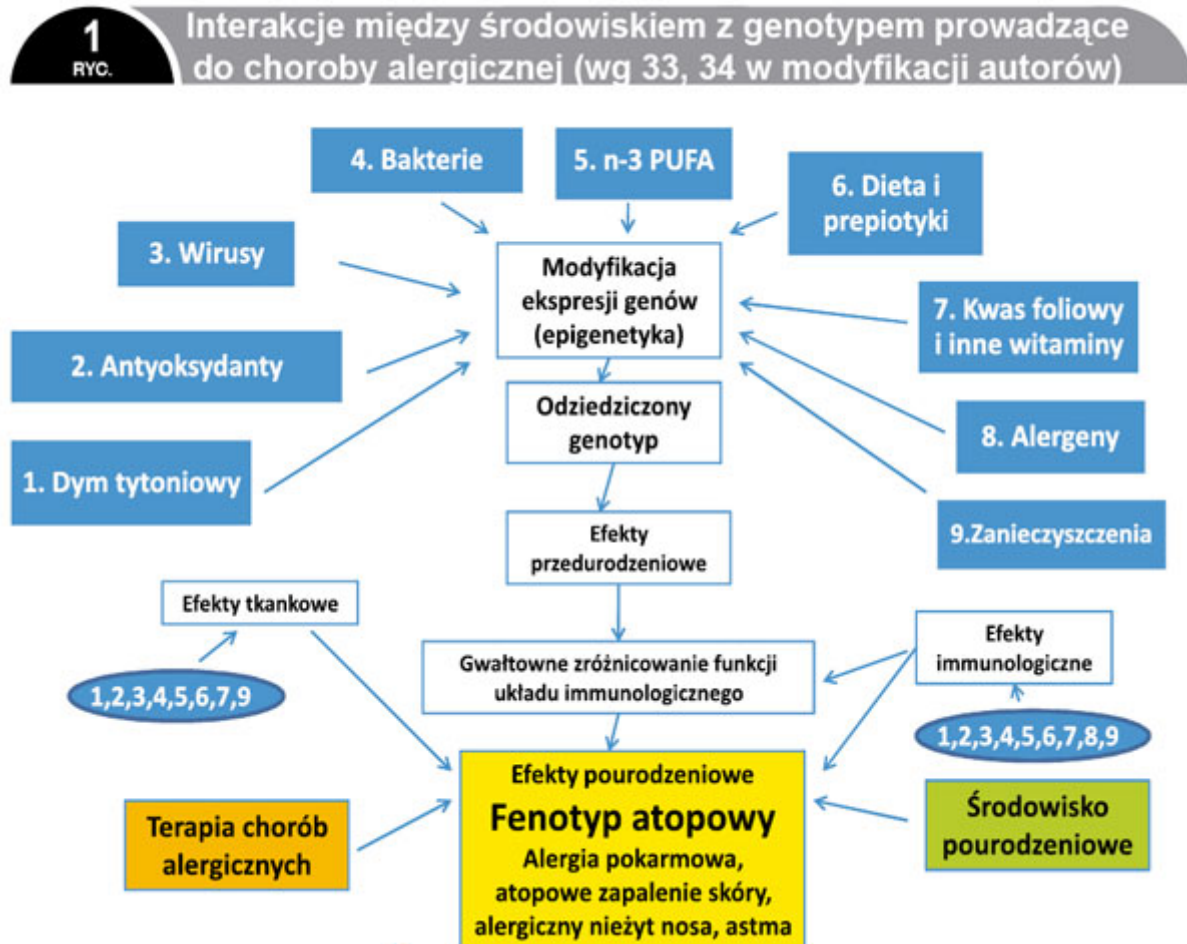
Bartkowiak-Emeryk M.: Podstawy immunologiczne szczepień ochronnych u chorych na astmę. *Alergia*, 2011, 3: 14-18

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie udokumentowanych zaburzeń immunologicznych występujących u chorych na astmę, aktualnych związków między niektórymi zakażeniami a astmą i alergią IgE-zależną oraz pokazanie aktualnej roli i miejsca szczepień przeciwko chorobom zakaźnym u chorych na astmę.

W ostatnich 30 latach jesteśmy świadkami gwałtownego wzrostu częstości występowania astmy i chorób alergicznych, które dotyczą obecnie około 20% ludzi na całym świecie, a znacznie więcej w krajach wysoko rozwiniętych (1,2,3, 4). Wśród wielu teorii wyjaśniających przyczyny tego zjawiska wielu zwolenników zyskała tzw. „hipoteza higieniczna” (5,6), według której ekspozycja na częsty kontakt z mikroorganizmami we wczesnym okresie życia (okres płodowy i pierwsze lata życia), stymuluje odpowiedź immunologiczną z udziałem limfocytów pomocniczych Th1, ograniczającą aktywację limfocytów Th2 i tym samym zmniejszając ryzyko rozwoju choroby alergicznej (7). Tak sformułowana hipoteza częściowo wyjaśnia wysoką i rosnącą (w niektórych krajach) prevalencję chorób alergicznych na świecie w ostatnich 35-45 latach, między innymi powszechnym stosowaniem antybiotyków i szczepionek ochronnych. Skutkuje to zmniejszoną zachorowalnością na choroby infekcyjne lub też w przypadku szczepionek prowadzi do bezpośredniego efektu promującego immunologiczną przewagę odpowiedzi typu Th2 (8,9). Niepokojące, z punktu widzenia niektórych kampanii antyszczepionkowych, wydaje się również zestawienie powyższej hipotezy z wynikami badań epidemiologicznych dotyczących astmy. Wiadomo bowiem, iż w większości przypadków pierwsze objawy choroby występują już w okresie wczesnego dzieciństwa, a w 80-90% przypadków u dzieci astma rozpoznawana jest przed 6 rokiem życia (4,10,11,12), czyli w okresie intensywnej immunizacji szczepionkami ochronnymi. Stąd też obserwuje się obecnie wzrastające obawy rodziców/opiekunów szczepionych dzieci (a także części

lekarzy przeprowadzających szczepienia ochronne), iż przy dużej obecnie liczbie szczepionek obowiązkowych i zalecanych (13,14,15, Tabela I) istnieje zwiększone ryzyko zapoczątkowania rozwoju choroby alergicznej i astmy, indukowania zaostrzeń schorzeń alergicznych już istniejących (zwłaszcza astmy) oraz wystąpienia reakcji alergicznych na składniki szczepionek (16-29).

Astma jest chorobą wysoce heterogenną, na którą choruje obecnie ponad 300 milionów ludzi na świecie, a jej etiologia nadal nie jest dokładnie poznana (2).



Współcześnie przyjmuje się, iż w patogenezie chorób alergicznych dróg oddechowych zasadnicze znaczenie ma nie tylko IgE-zależna nadwrażliwość na alergeny, ale też złożone interakcje genetyczno-środowiskowe w okresie płodowym i pourodzeniowym (30,31,32).

Różnorodne czynniki środowiskowe (w tym infekcyjne) stymulują zmiany w ekspresji genów atopii i innych genów warunkujących funkcjonowanie układu immunologicznego oraz dróg oddechowych w mechanizmie epigenetycznym, co prowadzi do ujawnienia określonego fenotypu atopowego, na przykład astmy IgE-zależnej (33,34)(Ryc.1).

Wiele danych wskazuje, że w tak rozumianej patogenezie astmy obok powszechnie uznanych czynników predysponujących do zachorowania, takich jak: rodzinne występowanie astmy i innych chorób atopowych, płeć męska, niska waga urodzeniowa, wcześniactwo, młody wiek matki, krótki okres karmienia piersią, nieprawidłowa dieta w ciąży oraz narażenie na dym tytoniowy w ciąży i po urodzeniu, szczególna rola przypada ekspozycji płodowej i wczesnodziecięcej na czynniki infekcyjne (35,36,37).

Zakażenia związane są z chorobami alergicznymi w mechanizmach bardzo zróżnicowanych i nie do końca wyjaśnionych (38). Ważny jest nie tylko rodzaj czynnika infekcyjnego, ale także wiek narażonego na zakażenie (tzw. „okienko immunologiczne” w

pierwszych latach życia) oraz określony genotyp predysponujący do wystąpienia zmian chorobowych (33,35, 39).

TABELA 1 Szczepienia ochronne obowiązkowe i zalecane wg Programu Szczepień Ochronnych w Polsce na rok 2011 (wg Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego)

L.p.	Szczepienia obowiązkowe w ramach PSO 2011 – przeciwko:	L.p.	Szczepienia zalecane wg PSO 2011 – przeciwko:
1.	Gruźlicy	1.	Zakażeniom rotawirusowym
2.	Błonicy	2.	Meningokokom
3.	Tężcowi	3.	Ospie wietrznej
4.	Krztuścowi	4.	Wirusowemu zapaleniu wątroby typu A
5.	Nagminnemu porażeniu dziecięcemu (poliomyelitis)	5.	Odkleszczowemu zapaleniu opon mózgowych
6.	Wirusowemu zapaleniu wątroby typu B	6.	Wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)
7.	Haemophilus influenzae typ b (Hib)	7.	Pneumokokom
8.	Odrze	8.	Grypie
9.	Śwince		
10.	Różyczce		
11.	Pneumokokom w wybranych grupach ryzyka		
12.	Ospie wietrznej w wybranych grupach ryzyka		

Wielu badaczy sugeruje, że zakażenia, zwłaszcza wirusowe górnych i dolnych dróg oddechowych w okresie wczesnego dzieciństwa są wręcz decydujące w rozwoju astmy, natomiast u dzieci starszych i osób dorosłych są najważniejszym

czynnikiem etologicznym zaostrzeń choroby (35,36,37). Rządziej natomiast wskazuje się na możliwy efekt prewencyjny niektórych zakażeń bakteryjnych (38,39,40,41,42).

Wyniki badań epidemiologicznych i badań z wykorzystaniem prowokacji oskrzelowej pozwalają raczej postrzegać rolę bakterii i ich produktów jako czynników zaostrzających astmę poprzez stymulację zapalenia w drogach oddechowych (43,44).

Astma jako choroba infekcyjna dróg oddechowych?

Podstawowym elementem patofizjologii astmy jest przewlekłe zapalenie dróg oddechowych z obecnością aktywowanych eozynofików i/lub neutrofilów, komórek tucznych oraz limfocytów Th2 z których uwalniane mediatory zapalne i cytokiny (przede wszystkim IL-4, IL-5, IL-13) kształtują charakterystyczny obraz zapalenia alergicznego. Astma jest jednak chorobą bardzo zróżnicowaną fenotypowo (45). Według najnowszych danych bardzo prawdopodobne jest też, że jest to choroba infekcyjna dróg oddechowych przynajmniej w fenotypie astmy z wieloczynnikowym świszczącym oddechem (36,46).

Według tak przedstawianych założeń progresja astmy wynika ze swoistego marszu infekcyjnego, w którym nie tylko wirusy, ale i inne mikroorganizmy są odpowiedzialne za podtrzymywanie alergicznego zapalenia w drogach oddechowych (36,46,47).

Zdolność mikroorganizmów do ingerencji w rozwój i przebieg kliniczny astmy jest związana z immunologicznymi mechanizmami rozpoznawania czynnika infekcyjnego, indukcji miejscowej nieswoistej odpowiedzi przeciwważnej oraz współuczestniczenia w rozwoju alergicznego zapalenia w drogach oddechowych w wyniku nasilenia IgE-zależnej swoistej odpowiedzi immunologicznej.

- Po pierwsze mikroorganizmy poprzez stymulację miejscowego zapalenia, mogą bezpośrednio wpływać na funkcjonowanie układu oddechowego, czego konsekwencją jest upośledzony rozwój (wzrost i dojrzewanie) płuc w niektórych fenotypach astmy (48).
- Po drugie czynniki infekcyjne ingerując w rozwój miejscowej odpowiedzi immunologicznej zwłaszcza w pierwszych latach życia u osób atopowych (35,49,50) poprzez stymulację miejscowych zmian zapalnych charakterystycznych dla zapalenia alergicznego, równolegle prowadzą do rozwoju nadreaktywności dróg oddechowych na czynniki środowiskowe, zwężenia dróg oddechowych, zwiększonej produkcji śluzu oraz przetrwałej obturacji i przebudowy oskrzeli (51,52,53,54), tym samym zwiększając ryzyko rozwoju astmy przewlekłej (Ryc. 2).

Wirusy a astma

Od wielu lat wiadomo, że zakażenia są bardzo ważnym czynnikiem wywołującym świszczący oddech i objawy astmy u dzieci w każdym wieku oraz astmy u dorosłych. U ponad 30% dzieci w pierwszych latach życia obserwuje się epizody świszczącego oddechu, a badania molekularne potwierdziły ich związek z zakażeniem wirusowym aż u 70-90% badanych (38,49,56). Wśród najczęstszych patogenów wirusowych wymienia się: wirusy RSV, ludzkie rinowirusy (HRV), metapneumowirusy, wirusy grypy, paragrypy i koronawirusy (57). Częstość występowania epizodów świszczącego oddechu u dzieci zwykle zmniejsza się wraz z wiekiem, jednak w części przypadków objawy występujące we wczesnym dzieciństwie mogą prowadzić do rozwoju astmy. Do grupy wysokiego ryzyka rozwoju astmy należą zwłaszcza dzieci atopowe, u których w okresie

niemowlęcym występowały epizody świszczącego oddechu spowodowane zakażeniem HRV lub RSV (49,57,58). Pierwsze na świecie wieloletnie badanie obserwacyjne kohorty urodzeniowej (1200 dzieci obserwowanych od końca lat 80-tych ubiegłego wieku - Tucson Children's Respiratory Study) wykazało, że dzieci z epizodem świszczącego oddechu podczas ostrej fazy zakażenia wirusowego charakteryzuje podwyższone stężenie całkowitej i swoistych IgE w surowicy, obecność aktywowanych eozynofików w jamie nosowo-gardłowej (59,60) oraz odpowiedź immunologiczna typu Th2 już podczas pierwszych zakażeń dróg oddechowych (54). Jackson i wsp. ustalili ryzyko rozwoju astmy w wieku 6 lat u dzieci z atopowym wywiadem rodzinnym oraz z nawracającymi epizodami świszczącego oddechu w okresie pierwszych 3 lat życia (61): dla zakażeń RSV iloraz szans (OR) wynosił 2,6 (95%CI 1,0-6,3), natomiast gdy czynnikiem infekcyjnym był HRV ryzyko to było trzykrotnie wyższe: OR=9,8 (95%CI 4,3-22,0). Przyjmując zakażenia wirusowe przebiegające ze świszczącym oddechem oraz IgE-zależne uczulenie na alergeny wziewne jako dwa niezależne czynniki rozwoju astmy, podkreśla się synergistyczny efekt obu powyższych czynników (35,49,50).

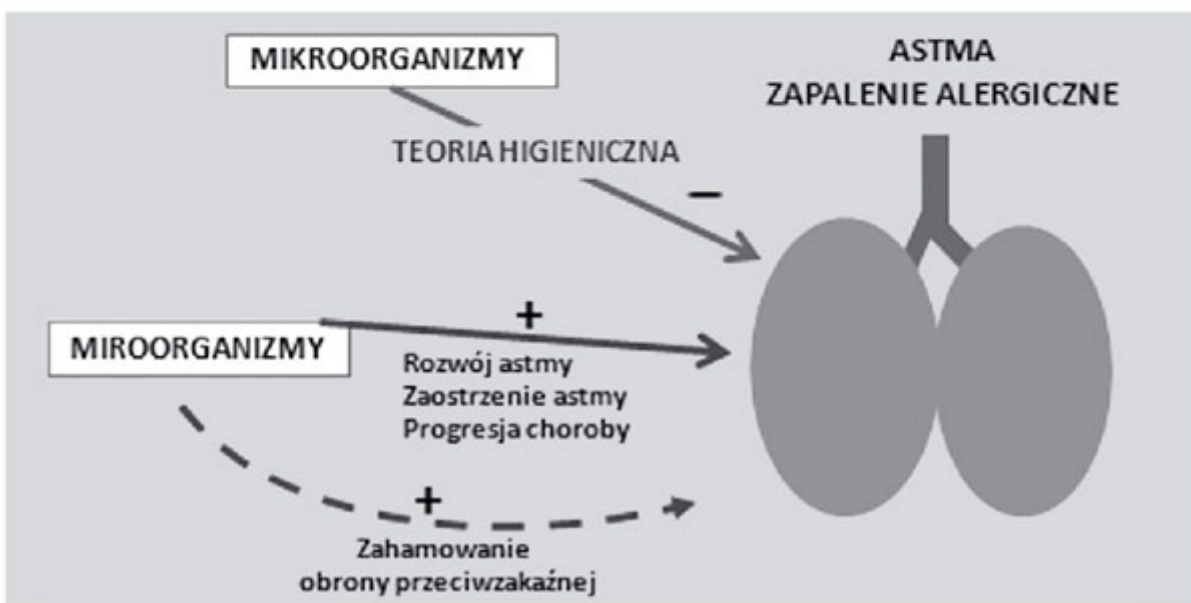
Odrębności układu immunologicznego u chorych na astmę

Układ immunologiczny chorych na astmę funkcjonuje nieco odmiennie niż u ludzi zdrowych. Nieprawidłowości te dotyczą nie tylko odpowiedzi swoistej na alergeny środowiskowe, ale również elementów odpowiedzi nieswoistej, które mogą predysponować do zwiększonej wrażliwości na zakażenia dróg oddechowych. Poniżej zestawiono najnowsze dane wynikające z badań przeprowadzonych in vivo u chorych na astmę oraz na modelu zwierzęcym astmy i określające najważniejsze cechy odpowiedzi immunologicznej w astmie.

2
RYC.

Wpływ mikroorganizmów na funkcjonowanie układu oddechowego u chorych na astmę (55; modyfikacja autora).

Ekspozycja na mikroorganizmy (wirusy, bakterie) kształtuje zapalenie w drogach oddechowych: u chorych na astmę nasila zapalenie alergiczne; równocześnie alergiczne zapalenie wpływa na osłabienie miejscowej immunologicznej odpowiedzi przeciwwakacyjnej i zwiększoną wrażliwość na kolonizację mikroorganizmami dróg oddechowych → progresja astmy



Nieprawidłowa nieswoista odpowiedź immunologiczna na zakażenia umożliwiającą szybsze niż u ludzi zdrowych rozprzestrzenienie się drobnoustrojów w drogach

oddechowych (62) i dłuższy czas ich eliminacji.

Najważniejsze mechanizmy prowadzące do tych zjawisk, to:

- obniżona produkcja interferonu (IFN) γ i IFN α przez komórki mononuklearne krwi obwodowej i komórki nabłonka oddechowego (57,63), co prowadzi do zwiększonego namnażania i dłuższego czasu eliminacji wirusów (63,64,65), dając w sumie cięższy przebieg zakażenia (58).
- obniżona apoptoza komórek nabłonka oddechowego zakażonych wirusem jest jedną z przyczyn zwiększonej replikacji wirusa (63).
- odrębności genetyczne komórek nabłonka oddechowego, np.: polimorfizm genu dla limfoproteiny zrębu grasicy (TSLP) w komórkach tego nabłonka (białko oddziałujące głównie na komórki tuczne i lokalne DCs, stymulujące ich aktywację i dojrzewanie w sposób promujący różnicowanie limfocytów w kierunku subpopulacji typu Th2)(56,65,66), co ma związek z astmą i nadreaktywnością oskrzeli (68,69).
- mechaniczne uszkodzenie komórek nabłonka (fragmentacja, złuszczenie) ułatwia penetrację mikroorganizmów w stanach upośledzenia miejscowych mechanizmów obronnych dróg oddechowych i zwiększonej przepuszczalności nabłonka dla inhalowanych alergenów (70,71). To z kolei prowadzi do spadku lokalnego stężenia obojętnych endopeptydaz, czynnika relaksacyjnego (EDRF- epithelium derived relaxant factor), prostaglandyn E2 i I2, odstonięcia i zwiększonej wrażliwości receptorów nerwu błędnego ("irritant" receptors) oraz wzmożonej reaktywności cholinergicznej na skutek selektywnego uszkodzenia receptorów muskarynowych M2 co także wiedzie do nadreaktywności oskrzeli (72,73).
- uszkodzenie nabłonka oddechowego w wyniku oddziaływania alergenów wziewnych i miejscowej reakcji IgE-zależnej prowadzi do aktywacji komórek nabłonka manifestującej się zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych: IL-1 β , IL-6, IL-11, G-CSF, chemokin: CCL5 (RANTES), CCL11 (eotaksyna-1), CCL24 (eotaksyna-2), CXCL8 (IL-8) oraz zwiększoną ekspresją cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 and VCAM-1, a także zahamowaniem regulacji komórek dendrytycznych (DCs) i ich działania przeciwzapalnego, co nasila rekrutację komórek zapalnych do miejsca rozwijającego się zapalenia (66), zwiększonego namnażania się wirusów w uszkodzonym nabłonku i w komórkach kubkowych, co w konsekwencji daje cięższy przebieg kliniczny zakażenia (74,75).

Uczulenie na alergeny środowiskowe, zwłaszcza powstające w okresie niemowlęcym, gdy układ immunologiczny po raz pierwszy jest narażony na kontakt z czynnikami środowiska zewnętrznego, jest wynikiem przełamania „tolerancji inhalacyjnej” w drogach oddechowych, w której uczestniczą komórki pierwszej linii obrony wrodzonego układu immunologicznego: komórki nabłonka oddechowego, niedojrzałe DCs (głównie plazmocytoidalne DCs) błon śluzowych, makrofagi oraz regulatorowe limfocyty T (55,67,76,77). Zadanie to pełnią czynniki infekcyjne (i/lub inne czynniki drażniące) poprzez mechaniczne uszkodzenie oraz aktywację komórek nabłonka oddechowego (co opisano powyżej)(77,78), a ułatwia to obniżona ilość limfocytów cytotoksyczno/supresorowych CD8+ w krwi obwodowej (79).

TABELA 2 Częstość i przebieg zakażeń dróg oddechowych u dzieci alergicznych (wg 94)

Zakażenia dróg oddechowych (zdo)	Dzieci bez alergii, N=71	Dzieci z alergią N=46	Istotność

Całkowita liczba zdo	0,94±1,37	1,26 ± 0,73	p=0,0001
Liczba łagodnych zdo	0,53 ± 0,64	1,02 ± 0,70	p<0,00001
Średni czas trwania zdo (dni)	4,85 ± 5,24	8,92 ± 9,64	p=0,009
Czas trwania łagodnych zdo (dni)	2,99 ± 3,91	7,82 ± 9,87	p=0,0007

Zaburzenia funkcjonalne plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (pDCs) błon śluzowych dróg oddechowych. Prowadzi to do zahamowanie dojrzewania oraz obniżenia produkcji IFN α i zwiększonego wydzielanie prozapalnych cytokin (IL-6, TNF- α) przez pDCs błon śluzowych po aktywacji sekwencjami bakteryjnymi CpG-DNA (specyficzny ligand dla receptora Toll-podobnego 9; TLR9) lub wirusem grypy (80), przy czym u osób atopowych jest to wynik uprzedniej stymulacji alergenowej i mostkowania receptorów dla IgE (Fc ϵ RI) na powierzchni pDCs przez cząsteczki alergenowo swoistych IgE (52,80,81).

DCs błon śluzowych dróg oddechowych spełniają kluczową rolę w zapoczątkowaniu i podtrzymywaniu alergicznego zapalenia. Komórki te, pochodzące z wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku kostnego, są gęsto rozmieszczone między- i pod nabłonkiem oraz w błonie śluzowej dróg oddechowych. DCs należą do najbardziej efektywnych komórek prezentujących antygen, a w procesach prezentacji pochłanianych antygenów i aktywacji dziewiczych limfocytów T (Th0) ukierunkowują także rozwój odpowiedzi immunologicznej typu Th2, Th1 i/lub Th17 (82). Czynniki aktywującymi DCs są pochłaniane antygeny oraz sygnały (cytokiny: GM-CSF, TNF- α , IL-4/IL-13, IFN- α) pochodzące z mikrośrodowiska błon śluzowych oraz komórek nabłonka oddechowego (76). U osób atopowych przy kontakcie z uczulającym alergenem, Fc ϵ RI indukowane na powierzchni DCs przez działające uprzednio czynniki infekcyjne, hamują rozwój miejscowej odpowiedzi immunologicznej typu Th1 charakterystycznej dla odpowiedzi przeciwwakaźnej (52). Wyniki ostatnich badań wskazują, że sygnały pochodzące z tak indukowanego zapalenia infekcyjnego-alergicznego (chemokiny, cytokiny) przekazywane są drogą krwi obwodowej do szpiku kostnego i wpływają na zwiększone uwalnianie nie tylko prekursorów eozynofiliów, ale także komórek mieloidalnych (monocyty/mieloidalne DCs) celem uzupełnienia populacji przemieszczającej się gwałtownie do miejsca rozwoju zapalenia. Migrujące ze szpiku prekursorzy DCs są funkcjonalnie zaprogramowane do indukcji odpowiedzi immunologicznej typu Th2, gdyż wykazują zwiększoną ekspresję genów dla IL-4/IL-13 oraz wyposażone są w liczne receptory o wysokiej powinowatości wiązania z IgE (Fc ϵ RI). Mieloidalne komórki dendrytyczne (mDCs) docierając do błon śluzowych dróg oddechowych stymulują dalszy rozwój zapalenia poprzez szybsze wychwytywanie, przetwarzanie i prezentację uczulających alergenów i ukierunkowując proliferację potomnych limfocytów w kierunku profilu Th2 oraz poprzez rekrutację alergenowo swoistych limfocytów Th2 pamięci (83,84).

Współdziałanie nieswoistej odpowiedzi immunologicznej na zakażenia w procesie stymulacji IgE-zależnego zapalenia alergicznego.

Prowadzi to, do ułatwionego przekazywania sygnałów aktywujących receptory Toll-podobne TLR4 i TLR2 na komórkach tucznych przez cząstki pochodzenia bakteryjnego (LPS-lipopolisacharydy). Przy czym u osób atopowych wspólna droga aktywacji Fc ϵ RI oraz receptorów dla cząstek drobnoustrojów TLR2 i TLR4 wiedzie do istotnego wzrostu produkcji cytokin prozapalnych: IL-6, IL-13, TNF- α i nasilenia zapalenia alergicznego przez czynniki infekcyjne nawet przy braku ekspozycji na alergen (85,86).

Zwiększona kolonizacja niektórymi bakteriami w górnych i dolnych drogach oddechowych u osób atopowych (podczas wczesnego dzieciństwa).

Udowodniono, iż wiąże się to z rozwojem odpowiedzi immunologicznej typu Th2 i przewlekłymi objawami astmy w wieku późniejszym (39,87,88).

Obniżona odpowiedź humoralna na antygeny drobnoustrojów.

Ten efekt z kolei może być przyczyną osłabionej odpowiedzi poszczepiennej i większej wrażliwości na zakażenia (89).

Klinicznymi konsekwencjami nasilonego zapalenia infekcyjno-alergicznego w przebiegu zakażeń zarówno wirusowych, jak i bakteryjnych u chorych na astmę są:

- zwiększona częstość zakażeń dróg oddechowych vs. populacja osób zdrowych (56,90,91, 92),
- dłuższy czas trwania zakażeń i większa ciężkość tych zakażeń (92,93),
- bardziej nasilone objawy ze strony dolnych dróg oddechowych, upośledzenie funkcji płuc, nadreaktywność oskrzeli oraz eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych vs. zdrowi dorośli (79),
- zaostrzenia objawów astmy oraz długotrwała utrata kontroli choroby nawet przy systematycznym stosowaniu kortykosteroidów wziewnych (52,53,94).

Dobrym przykładem ilustrującym nieprawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego u chorych z alergią jest badanie Ciprandi i wsp. (95).

Ciprandi wykazał, że dzieci z alergicznym nieżytem nosa i/lub astmą chorują częściej na zakażenia dróg oddechowych, a zakażenia mają cięższy przebieg, niż u dzieci niealergicznym (tab. 2).

Odmienna odpowiedź immunologiczna na zakażenia, co przedstawiono powyżej, jest jedną z przyczyn uznania chorych na astmę jako grupy zwiększonego ryzyka zaostrzenia objawów choroby w przebiegu wielu chorób infekcyjnych.

Wskazuje się zatem na konieczność prowadzenia immunizacji różnymi swoistymi szczepionkami ochronnymi dzieci i osób dorosłych chorujących na astmę (14, 15, 96-105). □

© Wydawnictwo Alergologiczne ZDROWIE

Ekspozycja na mikroorganizmy (wirusy, bakterie) kształtuje zapalenie w drogach oddechowych: u chorych na astmę nasila zapalenie alergiczne; równocześnie alergiczne zapalenie wpływa na osłabienie miejscowej immunologicznej odpowiedzi przeciwwakaźnej i zwiększoną wrażliwość na kolonizację mikroorganizmami dróg oddechowych □ progresja astmy

Pracę nadesłano. 2011.10.02 Zaakceptowano do druku 2011.10.09

Piśmiennictwo: 1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2008. www.ginaasthma.com/GuidelinesResources.asp 2. Pawankar R, Canonica W, Holgate ST, Lockett RF. World Allergy Organization (WAO). White Book 2011. 3. Holgate ST. The epidemic of asthma and allergy. J R Soc Med 2004; 97 (3): 103-110. 4. O'Connell EJ. The burden of atopy and asthma in children. Allergy 2004; 59 (Suppl 78): 7-11. 5. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". Thorax 2000; 55 (Suppl 1): 2-10. 6. Strachan DP. Lifestyle and atopy. Lancet 1999; 353 (9163): 1457-1458. 7. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. N Engl J Med 2006; 355 (21): 2226-2235. 8. Cookson WO, Moffatt MF. Asthma: an epidemic in the absence of infection? Science 1997; 275 (5296): 41-42. 9. Blasi F, Johnston SL. The role of antibiotics in asthma. Int J Antimicrob Agents 2007; 29 (5): 485-493. 10. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ i wsp. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. Am Rev Respir Dis 1992; 146 (4): 888-894. 11. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL i wsp. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172 (10): 1253-1258. 12. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M i wsp. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. Lancet 2008; 372 (9643): 1058-1064. 13. Hamlin J, Senthilnathan S, Bernstein HH. Update on universal childhood immunizations. Curr Opin Pediatr 2008 20 (4): 483-489. 14. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2010 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na 2011 r. (na podstawie Dz. Urz. MZ. z dnia 29 października 2010 r. Nr 12, poz. 70). 15. Program Szczepień Ochronnych na rok 2011. Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2010 r. 16. Kelso JM. Update on vaccination guidelines for allergic children. Expert Rev Vaccines 2009; 8 (11): 1541-1546. 17. Wood RA, Berger M, Dreskin SC i wsp.

Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008; 122 (3): 771-777. 18. Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics* 2007; 120 (5): 1269-1277. 19. Carroll W, Burkimsher R. Is there any evidence for influenza vaccination in children with asthma? *Arch Dis Child* 2007; 92 (7): 644-645. 20. Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD000364. 21. DeStefano F, Gu D, Kramarz P i wsp. Vaccine Safety Datalink Research Group. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (6): 498-504. 22. Hviid A, Melbye M. Measles-mumps-rubella vaccination and asthma-like disease in early childhood. *Am J Epidemiol* 2008; 168 (11): 1277-1283. 23. Maher JE, Mullooly JP, Drew L, DeStefano F. Infant vaccinations and childhood asthma among full-term infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13 (1): 1-9. 24. Martignon G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16 (3): 193-200. 25. McDonald KL, Huq SI, Lix LM i wsp. Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121 (3): 626-631. 26. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Vaccination and allergic disease: a birth cohort study. *Am J Public Health* 2004; 94 (6): 985-989. 27. Nakajima K, Dharmage SC, Carlin JB i wsp. Is childhood immunisation associated with atopic disease from age 7 to 32 years? *Thorax* 2007; 62 (3): 270-275. 28. Rosenlund H, Bergström A, Alm JS i wsp. Allergic disease and atopic sensitization in children in relation to measles vaccination and measles infection. *Pediatrics* 2009; 123 (3): 771-778. 29. Rotttem M. Asthma prevalence and exacerbations in children: is there an association with childhood vaccination? *Expert Rev Clin Immunol* 2008; 4: 687-694. 30. Sly PD. The early origins of asthma: who is really at risk? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11 (1): 24-28. 31. Smit LA, Bouzigon E, Pin I i wsp. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma. *Eur Respir J* 2010; 36 (1): 57-64. 32. Van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b2433. 33. Prescott SL. The influence of early environmental exposures on immune development and subsequent risk of allergic disease. *Allergy* 2011; 66 (Suppl 95): 4-6. 34. Tulic MK, Hodder M, Forsberg A i wsp. Differences in innate immune function between allergic and nonallergic children: new insights into immune ontogeny. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (2): 470-478. 35. Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19 (5): 899-905. 36. Martinez FD. The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37 (5): 249-251. 37. Holt PG, van den Biggelaar AH. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: the role of infections in allergy: atopic asthma as a paradigm. *Clin Exp Immunol* 2010; 160 (1): 22-26. 38. Sevin CM, Peebles RS Jr. Infections and asthma: new insights into old ideas. *Clin Exp Allergy* 2010; 40 (8): 1142-1154. 39. Hollams EM, Hales BJ, Bachert C i wsp. Th2-associated immunity to bacteria in teenagers and susceptibility to asthma. *Eur Respir J* 2010; 36 (3): 509-516. 40. Thorburn AN, O'Sullivan BJ, Thomas R i wsp. Pneumococcal conjugate vaccine-induced regulatory T cells suppress the development of allergic airways disease. *Thorax* 2010; 65 (12): 1053-1060. 41. Preston JA, Thorburn AN, Starkey MR i wsp. Streptococcus pneumoniae infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells. *Eur Respir J* 2011; 37 (1): 53-64. 42. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (1): 246-253. 43. Braun-Fahrländer C. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347:869-877. 44. Michel O, Duchateau J, Sergysels R. Effect of inhaled endotoxin on bronchial reactivity in asthmatic and normal subjects. *J Appl Physiol*. 1989 Mar; 66 (3): 1059-64. 45. Green RH, Brightling CE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7 (1): 43-50. 46. Menendez R, Goldman MD. Viral asthma: implications for clinical practice. *J Asthma Allergy* 2010; 3: 29-32. 47. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H i wsp. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32 (4): 1096-1110. 48. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 (2): 155-161. 49. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T i wsp. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (5): 1105-1110. 50. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R i wsp. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (2): 176-180. 51. Holt PG, Sly PD. Non-atopic intrinsic asthma and the 'family tree' of chronic respiratory disease syndromes. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (6): 807-811. 52. Holt PG. Infection and the development of allergic disease. *Allergy* 2011; 66 (Suppl 95): 13-15. 53. Holt PG, Strickland DH. Interactions between innate and adaptive immunity in asthma pathogenesis: new perspectives from studies on acute exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (5): 963-972. 54. Sly PD, Boner AL, Björkstén B i wsp. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372 (9643): 1100-1106. 55. Beisswenger C, Bals R. Interaction of allergic airway inflammation and innate immunity: hygiene and beyond. *J Occup Med Toxicol*. 2008 Feb 27; 3 Suppl 1:S3 56. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ i wsp. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354 (9178): 541-545. 57. Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010; 376 (9743): 826-834. 58. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA i wsp. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (6): 2226-2231. 59. Martinez FD, Stern DA, Wright AL i wsp. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (6 Pt 1): 915-920. 60. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM i wsp. Eosinophil activity in infants hospitalized for wheezing and risk of persistent childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (1 Pt 1): 96-103. 61. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD i wsp. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (7): 667-672. 62. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (6): 1202-1205. 63. Wark PA, Johnston SL, Buccchieri F i wsp. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201 (6): 937-947. 64. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G i wsp. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011; 66 (4): 458-468. 65. Parry DE, Busse WW, Sukow KA i wsp. Rhinovirus-induced PBMC responses and outcome of experimental infection in allergic subjects. *Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (4): 692-698. 66. Kato A, Favoreto S Jr, Avila PC, Schleimer RP. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol* 2007; 179 (2): 1080-1087. 67. Strickland DH, Upham JW, Holt PG. Epithelial-dendritic cell interactions in allergic disorders. *Curr Opin Immunol* 2010; 22 (6):789-794. 68. He R, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1183: 13-24. 69. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 (3): 169-182. 70. Bardin PG, Johnson SL, Pattermore PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms. II. Physiology and mechanisms. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 809-822. 71. Michel FB, Bousquet J, Prefsautsch J i wsp. Immunologic and genetic factors predisposing to allergy. *Allergol Immunopathol* 1979; 6169-6174. 72. Barnes PJ. Neural mechanisms in asthma. W: *Adv Allergol Clin Immunol*. Godard Ph, Bousquet J, Michel FB (red). The Parthenon Publishing Group 1992: 161-170. 73. Bartkowiak-Emeryk, Emeryk A. Zakażenie wirusem grypy w astmie oskrzelowej. *Ann Univ Marie Curie-Skłodowska* 2000; LV: 35-42. 74. Lopez-Souza N, Dolganov G, Dubin R i wsp. Resistance of differentiated human airway epithelium to infection by rhinovirus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286 (2): 373-381. 75. Jakiela B, Brockman-Schneider R, Amineva S i wsp. Basal cells of differentiated bronchial epithelium are more susceptible to rhinovirus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38 (5): 517-523. 76. Holt PG, McMenamin C. Defence against allergic sensitization in the healthy lung: the role of inhalation tolerance. *Clin Exp Allergy* 1989; 19 (3): 255-262. 77. Rate A, Upham JW, Bosco A i wsp. Airway epithelial cells regulate the functional phenotype of locally differentiating dendritic cells: implications for the pathogenesis of infectious and allergic airway disease. *J Immunol* 2009; 182 (1): 72-83. 78. Sly PD, Holt PG. Role of innate immunity in the development of allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11 (2): 127-131. 79. Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P i wsp. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 (36): 13562-13567. 80. Gill MA, Bajwa G, George TA, i wsp. Counterregulation between the FcepsilonRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2010; 184(11): 5999-6006. 81. Tversky JR, Le TV, Bieneman AP i wsp. Human blood dendritic cells from allergic subjects have impaired capacity to produce interferon-alpha via Toll-like receptor 9. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (5): 781-788. 82. Cosmi L, Liotta F, Maggi E i wsp. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy* 2011; 66 (8): 989-998. 83. Holt PG, Sly PD. Interaction between adaptive and innate immune pathways in the pathogenesis of atopic asthma: operation of a lung/bone marrow axis. *Chest* 2011; 139 (5): 1165-1171. 84. Subrata LS, Bizzintino J, Mamessier E i wsp. Interactions between innate antiviral and atopic immunoinflammatory pathways precipitate and sustain asthma exacerbations in children. *J Immunol* 2009; 183 (4): 2793-2800. 85. Qiao H, Andrade MV, Lisboa FA i wsp. FcepsilonR1 and toll-like receptors mediate synergistic signals to markedly augment production of inflammatory cytokines in murine mast cells. *Blood* 2006; 107 (2): 610-618. 86. Takenaka H, Ushio H, Niyonsaba F i wsp. Synergistic augmentation of inflammatory cytokine productions from murine mast cells by monomeric IgE and toll-like receptor ligands. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391 (1): 471-476. 87. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F i wsp. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007; 357 (15): 1487-1495. 88. Hales BJ, Martin AC, Pearce LJ i wsp. Anti-bacterial IgE in the antibody responses of house dust mite allergic children convalescent from asthma exacerbation. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (8): 1170-1178. 89. Jung JA, Kita H, Dhillon R i wsp. Influence of asthma status on serotype-specific pneumococcal antibody levels. *Postgrad Med* 2010; 122 (5): 116-124. 90. Pattermore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (3): 325-336. 91. Horn ME, Gregg I. Role of viral infection and host factors in acute episodes of asthma and chronic bronchitis. *Chest* 1973; 63(Suppl): 44-48. 92. Olenec JP, Kim WK, Lee WM i wsp. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (5): 1001-1006. 93. Corne JM, Marshall C, Smith S i wsp. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359 (9309): 831-834. 94. Gavala ML, Bertics PJ, Gern JE. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma. *Immunol Rev* 2011; 242 (1): 69-90. 95. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 389-391. 96. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011 Jan 28; 60 (2): 1-64. 97. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K i wsp.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010 Aug 6; 59 (RR-8): 1-62. 98. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 Jun 4; 59 (21): 657-661. 99. CDC. Active

Core Surveillance (ABCs) Report: Emerging Infections Program Network. Streptococcus pneumonia, 2010. www.Cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu09/pdf 100. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 Sep 3; 59 (34): 1102-1106. 101. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of Streptococcus pneumoniae infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010; 126 (1): 186-190. 102. CDC. ACIP provisional recommendations for use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) among infants and children. www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/pcv13-mar-2010-508. 103. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E i wsp. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (20): 2082-2090. 104. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP i wsp. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (4): 719-723. 105. Jung JA, Kita H, Yawn BP i wsp. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (1): 217-221.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)