

# Vakcinacija ir povakcininė neurologinė rizika

## I. Urbelis

*Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės Nervų ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų skyrius*

**Santrauka.** Straipsnyje pateikiami duomenys apie tariamas vakcinacijos sukeltas povakcinines komplikacijas. Apžvelgiami pasaulyje atliktų tyrimų rezultatai – buvo tiriama galimi priežastiniai ryšiai tarp skiepavimo hepatito B vakcina ir išsėtinės sklerozės išsivystymo, intranazalinės gripo vakcinos ir Bello paralyžiaus, tymų, parotito ir raudonukės vakcinos bei autizmo, aptariama tymų bei parotito povakcininė neurologinė rizika.

**Raktažodžiai:** vakcinos, vakcinacija, povakcininė neurologinė rizika, vakcinų saugumas. Neurologijos seminarai 2005; 9(26): 238–241

Teigiama, kad per pastaruosius 200 metų medicinoje padaryti keli didžiuliai atradimai: antiseptikai, antibiotikai ir vakcinacija, kurios pradininku laikomas E. Dženeris (Jenner). 1796 m. gegužės 14 diena yra oficiali vakcinacijos eros pradžia, kai karvių raupais sergančios melžėjos Saros Nelms (Sarah Nelmes) rankoje esančios pustulės turinys skarifikacijos metodu buvo įskiepytas 8 metų amžiaus našlaičiui Džeimsui Fipsui (James Phipps) [1] (pav.). Nuo to laiko didžiulė vakcinacijos patirtis, vakcinų klinikiniai bei epidemiologiniai tyrimai įrodė, kad vakcinacija yra viena veiksmingiausių bei saugiausių naudojamų medicininių intervencijų.

Vakcinacijos veiksmingumą patvirtina iškalbingi faktai – 1977 m. pasaulyje eradikuoti raupai, 2000 m. Europa paskelbta laisva nuo poliomiellito zona, sergamumas difterija, tymais, parotitu, raudonuke bei įgimtu raudonukės sindromu, *Haemophilus influenzae B* tipo infekcija sumažėjo daugiau nei 99%, stablige – 98%, kokliušu – daugiau nei 95%, palyginti su ikivakcinine era [2].

Vykdamas masinės imunizacijos programas įskiepijamų vakcinų dozių skaičius siekia milijonus. Todėl natūralu, kad registruojama įvairių reakcijų po vakcinacijos, nes vakcinos, kaip ir visi vaistai, nėra 100 procentų saugios. Tačiau šios reakcijos yra retos, dažnai trumpalaikės ir nesukeliančios pavojaus žmogaus gyvybei. Kita vertus, medicininėje literatūroje pasirodo straipsnių, mėginančių įrodyti ryšį tarp įskiepijamų vakcinų ir kai kurių ligų, tarp jų ir neurologinių, išsivystymo po vakcinacijos. Tokie „sensingi“ ir „nenuginčijami“ straipsniai spaudoje sukelia didžiulį visuomenės atgarsį, kuris daro įtaką tėvų apsisprendimui neskiepyti vaikų „pavojingomis sveikatai“ vakcinomis, o tai mažina vakcinacijos apimtis ir sunkina užkrečiamųjų ligų kontrolę. Dėl to visuomenei padaroma žala – žmonės susergera infekcinėmis ligomis ar net nuo jų miršta.

Šalyse įtraukus vakcinas į nacionalines skiepų programas ir masiškai vakcinuojant, bet kuri liga, kuria susergama artimame skiepams atlikti amžiuje, siejama su žalingu vakcinacijos poveikiu. Taip atsitiko su kokliušo, difterijos ir stabligės vakcina (DTPw), kuri įskiepijama pirmaisiais ir antraisiais kūdikių gyvenimo metais, kai 1970 m. paskelbtuose straipsniuose buvo iškelta hipotezė apie ryšį tarp šios vakcinos įskiepijimo ir encefalopatijos išsivystymo [3]. Buvo teigiama, kad tymų, parotito ir raudonukės (MMR) kombinuota vakcina sukelia vaikams autizmą, kuris paprastai ir pasireiškia antraisiais gyvenimo metais, kaip tik tada, kai įskiepijama ši vakcina [4]. Šiuo metu priskaičiuojama daugiau nei 20 tariamų ryšių tarp įskiepytų vakcinų ir ligų. Esą skiepijantis vakcinomis padidėja rizika sirgti išsėtine skleroze, cukriniu diabetu, bronchų astma, prieinama net iki absurdiškų teiginių, kad vakcinacija didina žiaurių nusikaltimų skaičių [5]. Galimos vakcinų asociacijos su sergamomis ligomis išvardytos 1 lentelėje.

Šių tariamų ryšių tikrumu tiki tiek visuomenė, tiek medicinos darbuotojai, nors įrodyta, kad tarp vakcinos ir ligos nėra priežastinio ryšio, ypač kai kalbama apie ligas, kurių etiologiniai veiksniai nežinomi ar tik iš dalies žinomi.



Pav. Dr. Jenner atlieka pirmąją vakcinaciją, 1796 m. Dailininkas Ernest Board. Wellcome biblioteka, Londonas

### Adresas:

I. Urbelis  
VGPUL Nervų ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimų skyrius  
Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius  
Tel. 8 605 64581; el. paštas: ilv30218@one.lt

1 lentelė. Vakcinacijos baimės

Vakcina	Tiriamas ryšys
Hepatitis B	Išsėtinė sklerozė, sisteminė vilkligė, diabetas.
Visos ląstelės kokliušas	Encefalopatija, epilepsija, pažinimo sutrikimai.
Difterija, stabligė ir kokliušas	Staigios kūdikių mirties sindromas.
Inaktyvuotas poliomielitas	ŽIV infekcija.
Gripas	Diabetas.
<i>Haemophilus influenzae</i> B tipas	Diabetas.
Tymai, parotitas ir raudonukė	Autizmas, uždegiminė žarnyno liga, vaikų artropatija.
Raudonukė	Etiniai momentai, nes viruso kultūra auginama abortuoto vaisiaus ląstelėse.
Tiomersalį turinčios vakcinos	Nervų sistemos vystymosi sutrikimai, autizmas.
Aliuminį turinčios vakcinos	Raumenų fibrosklerozė.
Įvairios vakcinos	Ligos, kurių etiologija nėra ar nevisiškai aiški: astma, autizmas, uždegiminė žarnyno liga, lėtinis nuovargio sindromas, imunodeficitas, leukemija, autoimuninės ligos, pažinimo sutrikimai, žiaurių nusikaltimų padaugėjimas.

Esant tokiai padėčiai ypač sunku įrodyti, jog vakcinos ir ligos ryšys laiko atžvilgiu nebūtinai įrodo priežastinį ryšį. Tai, kad B raidė paprastai seka po A raidės, neleidžia teigti, kad A raidė yra B raidės priežastis, arba kad vidurinės mokyklos lankymas sukelia lytinę vaikų brandą [6, 7].

### Hepatito B vakcina ir išsėtinė sklerozė

Šiuo metu hepatito B vakcina laikoma viena saugiausių pasaulyje. Jos veiksmingumas yra didesnis nei 95%. Hepatito B vakcinos aktualumą ir būtinumą rodo statistika: dabar pasaulyje yra daugiau nei 350 milijonų žmonių, infekuotų hepatito B virusu, iš jų apie 65 milijonai ateityje mirs nuo kepenų cirozės ar kepenų vėžio [8].

1996 m. Prancūzijoje buvo aprašyta apie 200 demielinizuojančios ligos atvejų, susijusių su hepatito B vakcinos įskiepijimu. Dėl šių duomenų sujodus visuomenei, 1998 m. Prancūzijos vyriausybė sustabdė paauglių skiepijimo hepatito B vakcina mokyklose programą.

Buvo atlikta nemaža epidemiologinių studijų, siekiant nustatyti, ar yra priežastinis ryšys tarp hepatito B vakcinos įskiepijimo ir išsėtinės sklerozės išsivystymo. Iki šiol visos atliktos epidemiologinės studijos neįrodė, kad hepatito B vakcinacija gali būti išsėtinės sklerozės ar kitų demielinizuojančių ligų išsivystymo priežastis. Šiose studijose apskaičiuota rizika buvo lygi nuliui, arba nežymus rizikos padidėjimas buvo statistiškai nepatikimas [9–13]. Tuo tarpu 2004 m. paskelbti Hernan MA ir bendraautorių sensacingi duomenys, kad rizika susirgti išsėtine skleroze yra 3 kartus didesnė pasiskiepijus HB vakcina, sulaukia didžiulės PSO ekspertų kritikos dėl metodologinių tyrimo atlikimo klaidų [14]. Be to, gilinantis į išsėtinės sklerozės galimus išsivystymo mechanizmus, tarp kurių šiuo metu dominuoja „molekulinės mimikrijos“ teorija, paaiškėja, kad hepatito B vakcinoje esantis tik paviršinis HBs antigenas nėra panašus į mielino bazės baltymą, todėl negali būti pa leidžiamasis demielinizuojančios ligos išsivystymo faktorius (triggeris). Todėl šiuo metu nėra duomenų, patvirtinančių priežastinį ryšį tarp hepatito B vakcinos ir demielinizuojančių ligų išsivystymo.

### Išsėtinės sklerozės paūmėjimai po gripo vakcinos įskiepijimo

Priešingai nei hepatito B vakcina, gripo vakcinose esantis A tipo virusas, tikėtina, gali būti kandidatas sukelti „molekulinės mimikrijos“ mechanizmus centriniame nervų sistemoje. Nustatyta, kad gripo A virusas turi baltymų, kurie yra panašūs į mielino bazės baltymą. Todėl atlikta tyrimų, kuriuose norėta nustatyti, ar gali gripo vakcinacija sukelti išsėtinės sklerozės paūmėjimą.

Vienoje studijoje buvo tiriami 643 asmenys, sergantys išsėtine skleroze su paūmėjimais. Buvo lyginama sergančiųjų ligos paūmėjimų atsiradimo rizika ir 2 mėn. laikotarpiu skiepytų gripo vakcina su neskiepytais ir sergančiais išsėtine skleroze. Šis tyrimas neįrodė ryšio tarp gripo vakcinos ir paūmėjimų. Gauta reliatyvi išsėtinės sklerozės paūmėjimų rizika po gripo vakcinos įskiepijimo buvo tik 1.08 [15]. Atlikta ir daugiau tyrimų, kurie įrodė, kad gripo vakcina nesukelia išsėtinės sklerozės paūmėjimų. Be to, regis, pati gripo infekcija sergančiajam šia liga sukelia paūmėjimus. De Keyser ir bendraautorių duomenimis, tiriant 180 pacientų, sergančių išsėtine skleroze, stebėta mielino bazės baltymui specifinių T limfocitų stimuliacija po gripo virusinės infekcijos, tuo tarpu gripo vakcinos įskiepijimas šios reakcijos nesukėlė [16]. Apibendrinus šiuos duomenis atrodo, kad gripo vakcina labiau apsaugo nuo išsėtinės sklerozės paūmėjimų nei juos sukelia [17].

### Tymų, parotito ir raudonukės (MMR) vakcina ir autizmas

1998 m. Wakefield ir bendraautoriai išspausdino straipsnį apie galimą priežastinį ryšį tarp skiepijimo tymų, parotito bei raudonukės vakcina ir autizmo. Buvo analizuojama 12 atvejų, iš kurių tik 8 vaikų tėvai siejo autizmo atsiradimą su minėta vakcina [18]. Šis teiginys buvo grindžiamas laiko ryšiu, nes MMR vakcina skiepijama 12–15 mėnesių vaikams, tuo tarpu autizmas dažniausiai nustatomas 18–19 mėnesių vaikams. Ši publikacija paskatino daugybę tyrimų. 1999 m. B. Taylor ir bendraautoriai paskelbė epi-

demiologinės studijos rezultatus, ištyrus 498 vaikų, gimusių nuo 1979 m., autizmo atvejus Didžiojoje Britanijoje. Nebuvo jokio staigaus sergamumo autizmu padidėjimo po 1988 m., kai pradėta rutininė MMR vakcinacijos kampanija, palyginti su laikotarpiu iki vakcinacijos pradžios. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad ryšys tarp MMR vakcinacijos įskiepijimo ir autizmo išsivystymo yra ne priežastinis, o tik laiko [19]. Ši studija patvirtino Švedijoje prieš vienerius metus atlikto tyrimo išvadas [20]. Dar vėliau Madsen KM ir bendraautoriai, Danijoje atlikę epidemiologinę studiją, kurioje buvo įtraukta daugiau nei 500 000 vaikų, nustatė, kad rizika susirgti autizmu yra tokia pat ir skiepytiems MMR vakcina, ir neskiepytiems vaikams. Be to, MMR vakcinacija nėra susijusi ne tik su autizmo išsivystymu, bet ir su į autizmą panašiais sutrikimais (*autistic-spectrum disorder*) [21]. Kita vertus, kilęs visuomenės sujudimas ir tėvų atsisakymas skiepyti vaikus kombinuota MMR vakcina 5% sumažino vakcinacijos apimtį, taip sudarydamas sąlygas ligų protrūkiams.

#### **Vakcinų, turinčių tymų komponentą, neurologinė rizika**

Nėra duomenų, kad tymų komponentą turinčios kombinuotos vakcinės sukeltų poūmį sklerozuojantį panencefalitą. Povakcininio tymų encefalomyelito išsivystymo tikimybė yra 1 iš milijono ir tai tik esant imunosupresinėje būklėje. Tuo tarpu tymų encefalomyelito rizika po natūralios infekcijos yra 500–1000 kartų didesnė [22].

#### **Vakcinų, turinčių parotito komponentą, neurologinė rizika**

Yra duomenų, kad parotito komponentas kombinuotoje tymų, parotito ir raudonukės vakcinoje gali sukelti aseptinį meningitą. Tačiau ši rizika yra gana maža ir priklauso nuo naudojamo tymų viruso štamo. Naudojant Leningrado 3 štamą septinis meningitas pasitaikydavo vienam paskiepytam iš 1000, Leningrado–Zagrebo štamą – 1 iš 3390 įskiepytų dozių, Urabe Am9 štamą – nuo 1 iš 11 000 iki 1 iš 200 000 įskiepytų dozių. Pažymėtina, kad dabar Lietuvoje nenaudojamos vakcinės su šiais štamais. Šiuolaikinės Lietuvoje naudojamos vakcinės sudėtyje yra Jeryl–Lynn štamai, kurio galimybė sukelti aseptinį tymų meningitą yra tik nuo 1 iš 1 000 000 iki 1 iš 1 800 000 įskiepytų dozių [23–26]. Įvertinus, kad Lietuvoje kasmet gimsta apie 30 000 naujagimių, aseptinio tymų meningito atvejų po vakcinacijos galėtų pasitaikyti tik kartą per 30 metų.

#### **Intranazalinė gripo vakcina ir Bello paralyžius**

2000 m. Šveicarijos rinkoje pasirodė vietos gamybos intranazalinė inaktyvuota gripo vakcina. Buvo tikimasi, kad kitoks įskiepijimo būdas padės padidinti vakcinacijos apimtį, nes nereikės atlikti nemalonių injekcijų, vakcinacija bus paprastesnė ir prieinamesnė. Be to, buvo duomenų, kad intranazalinis vakcinės įskiepijimo būdas yra pranašesnis esant gripui, nes stimuliuoja tiek sisteminį, tiek lo-

kalų imunitetą. Tačiau pradėjus naudoti minėtą vakciną per trumpą laiką buvo registruoti 46 Bello paralyžiaus atvejai po vakcinacijos. Retrospektyviai analizuojant vakcinacijos tyrimus, atliktus su 1218 savanorių prieš išleidžiant ją į rinką, tokios povakcininės komplikacijos nebuvo registruota. 2004 m. paskelbti Mutsch M ir bendraautorių atliktos epidemiologinės studijos rezultatai parodė, kad Bello paralyžiaus tikimybė, skiepijantis intranazaline Šveicarijos gamybos vakcina, yra 84 kartus didesnė nei skiepijantis parenteraline gripo vakcina. Net pagal konservatyviausius apskaičiavimus, įvertinus galimas tyrimo metodologines klaidas, rizika padidėja 19 kartų, palyginti su kontroline grupe. Perskaičius teigiama, kad 13 iš 10 000 pasiskiepusių šia vakcina išsivystys ši komplikacija, kurios tikimybė yra didžiausia 31–60 dienų laikotarpiu po vakcinacijos [27].

Manoma, kad šios povakcininės komplikacijos priežastis yra ne pats inaktyvuotas gripo virusas, bet vakcinoje naudojamas adjuvantas E. Coli enterotoksinas, kuris pažeidžia periferinę veidinio nervo dalį. Tai patvirtina JAV rinkoje sėkmingai naudojama kitos farmacinės kompanijos intranazalinė gripo vakcina, kurios sudėtyje nėra minėto adjuvanto ir neregistruota nė vieno Bello paralyžiaus atvejo po vakcinacijos. Kol kas neatsakyta į daug klausimų, atliekami išsamūs tyrimai, tačiau gamykla sustabdė vakcinacijos gamybą.

#### **Išvados**

Šiuo metu visame pasaulyje naudojamos veiksmingos ir ypač saugios vakcinės. Vakcinų saugumui skiriamas išskirtinis dėmesys. Remiantis tyrimais pagrįsta medicinine literatūra, nėra įrodyta, kad nors viena vakcina galėtų sukelti neurologinę ligą ar būti jos paūmėjimo priežastis. Priešingai, daugybė faktų rodo, kad vakcinacija padeda jų išvengti ar apsaugo nuo galimų paūmėjimų. Žmonių klaidinimas tariamomis, neįrodytomis faktais povakcininėmis komplikacijomis sukelia skaudžias pasekmes – 1975 m. Japonijos vyriausybė buvo priversta nutraukti skiepijimus kokliušo vakcina, kuri buvo nepagrįstai siejama su dviejų kūdikių mirtimi. 1979 m. tai sąlygojo didžiulį kokliušo susirgimų protrūkį (130 000 atvejų), kuris nusinešė 41 gyvybę. Kiekvienas medicinos darbuotojas, taip pat ir neurologas turi skatinti ir propaguoti vakcinaciją, kaip patikimą būdą apsisaugoti nuo infekcinių ligų, tarp jų ir sukeliančių nervų sistemos pažeidimą – erkinio encefalito, *haemophilus influenzae* B tipo, gripo, *neisseria meningitidis* ir kitų.

Gauta:  
2005 10 04

Priimta spaudai:  
2005 11 12

#### **Literatūra**

1. Usonis V. Skiepai. 200 metų patirtis ir ateities perspektyvos. Vilnius, 1996.
2. <http://www.cdc.gov>
3. Department of Health, Welsh Office, Scottish Office Home and Health Department: DHSS, Northern Ireland. Immunisa-

- tion against infectious diseases. London: HMSO, 1996; 155-6.
4. Nicholl A, et al. MMR vaccination and autism. *BMJ* 1998; 316: 715-6.
  5. Aston R. Skares, scams and sickness: countering the anti-vaccination lobby. *Vaccines: Children & Practice* 2002; 5: 30-4.
  6. Aston R. Who wouldn't protect children? Vaccination - the scares in perspective. *Practitioner* 1998; 242: 503, 524-6.
  7. Bennett P. Communicating about risk to public health. London: UK Department of Health, 1997.
  8. Kane M, et al. Diseases control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press, 1993; 321-30.
  9. Sturkenboom MCJM. Vaccinations, Demyelination, and Multiple Sclerosis Study (VDAMS). A population - based study in UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8 (suppl 2): S170-1.
  10. Touze E, et al. Premier epizode de demyelinisation du systeme nerveux central et vaccination contre l'hepatite B: etude cas-temoins pilote. *Rev Neurol* 2000; 156: 242-6.
  11. Acherio A, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327-32.
  12. Touze E, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 180-6.
  13. DeStefano F, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504-9.
  14. <http://www.who.int>
  15. Confavreux F, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 364: 319-26.
  16. De Keyser, et al. Effects of influenza vaccination and influenza illness exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; 159: 51-3.
  17. Offit PA, Hackett CJ. Addressing parent's concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics* 2003; 111: 653-9.
  18. Wakefield AJ, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351: 637-41.
  19. Taylor B, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for causal association. *Lancet* 1999; 353: 2026-9.
  20. Gillberg C, et al. MMR and autism. *Autism* 1998; 2: 423-4.
  21. Madsen KM, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1477-82.
  22. Duclos P, et al. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Saf* 1998; 19: 435-54.
  23. Čížman, et al. *Ped Inf Dis J* 1989; 8: 302-8.
  24. Marcos da Silveira C, et al. *Int J Epidemiol* 2002; 31(5): 978-82.
  25. Miller, et al. *Lancet* 1993; 341: 979-82.
  26. ACIP, *MMWR* 1989; 38: 388-400.
  27. Mutsch M, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 9: 896-902.
  28. Van Damme P. Managing the public perception of vaccination risk. *Vaccines: Children & Practice* 2001; 4: 26-7.

### I. Urbelis

#### VACCINATION AND NEUROLOGICAL RISK AFTER VACCINATION

##### Summary

All vaccines available on the market have extreme safety and efficacy profile. Exceptional attention is paid to safety of vaccines. With reference to evidence based medicine there is no causal link between vaccines and neurological diseases after vaccination or the data is statistically insufficient. Vice versa, vaccines help to prevent infectious diseases and exacerbation of neurological diseases. Every medical professional as well as neurologist should encourage and promote vaccination as the safest way of protection against diseases.

**Keywords:** vaccines, vaccination, neurological risk after vaccination, safety of vaccines.