

Virové infekce a podpora imunity

MUDr. Eva Daňková, CSc.

Immunia spol. s r. o., Praha

Virové infekce vyvolané patogenními viry jsou velmi rozmanité, nejčastěji však lékaři musí čelit ve svých ambulancích virovým infekcím respiračního traktu. V případě výskytu nezvykle častých virových infekcí u dětí, se mohou praktičtí lékaři či ambulantní specialisté též pokusit o ovlivnění reaktivity imunitního systému pomocí imunomodulační terapie. Hlavními představiteli protivirových imunomodulátorů jsou Isoprinosin a Imunor. Lze však využít i imunomodulační potenciál bakteriálních imunomodulátorů. Důležitou roli nejen v protivirové imunitě má vitamin D a samozřejmě dodržování zdravého životního stylu. Rozhodně však nejúčinnější podporou protinfekční imunity je očkování. V případě prevence respiračních onemocnění se jedná hlavně o aktivní imunizaci proti chřipce. K rozvoji opakovaných virových infekcí jsou náchylné zvláště sliznice neléčených alergiků, kde je přítomen chronický alergický zánět. K inhibici tohoto zánětlivého procesu lze užít antihistaminika, nejlépe s imunomodulačním účinkem, stabilizátory žírných buněk, antileukotrieny a inhalační kortikoidy.

Klíčová slova: virové infekce, imunomodulace, protizánětlivá léčba.

Virus infections and immunity support

Viral infections caused by pathogenic viruses are very diverse, but most commonly physicians are faced with viral respiratory tract infections in their clinics. If children suffer from frequent viral infections practitioners or specialists may also try to influence the reactivity of the immune system using immunomodulatory therapy. The main representatives of immunomodulators with antiviral effect are Isoprinosine and Imunor. We can take advantage of the immunomodulatory potential of bacterial immunomodulators, too. Sufficient level of vitamin D is also important for antiviral immunity and of course following a healthy lifestyle. The most effective preventive measure for the support of anti-infective immunity is vaccination. In case of the prevention of respiratory diseases it is the active immunization against influenza. Untreated allergic mucosa is particularly susceptible to develop recurrent viral infections, where it is present chronic allergic inflammation. Inflammatory process may be inhibited by antihistamines, preferably with immunomodulatory activity, mast cell stabilizers, leukotriene modifiers and inhaled corticosteroids.

Key words: viral diseases, immunomodulation, anti-inflammatory therapy.

Pediatr. praxi 2015; 16(1): 28–32

Virové infekce vyvolané patogenními viry jsou velmi rozmanité, nejčastěji však lékaři musí čelit ve svých ambulancích virovým infekcím respiračního traktu. U respiračních infekcí je virová etiologie zastoupena asi v 80 % případů. Nejvýznamnější roli v protivirové imunitě hrají NK buňky, cytotoxické Tc lymfocyty, protilátky a interferony. Právě virová onemocnění s protrahovaným průběhem i rekonvalescencí vedou k sekundární imunodeficienci buněčného typu a často bývají provázeny chronickým únavovým stavem. Oslabení buněčné imunity provází prakticky všechny chronické a recidivující infekce. Známe jsou zvláště infekce vyvolané herpetickými viry.

U novorozenců je imunitní systém ještě naivní a teprve pod vlivem interakcí imunitního systému s infekčními a neinfekčními antigeny dochází k postupnému dozrávání obranných mechanismů a ke vzniku paměťových lymfocytů. Nezkušenost imunitního systému je hlavním důvodem, proč se ze zvýšenou frekvencí infekcí setkáváme převážně u dětí, které právě nastoupily do většího kolektivu. Je-li frekvence infekcí u dítěte, a to nejen virových, vzhledem k okolí skutečně nezvykle vysoká, měli bychom

u něj vyloučit přítomnost chronického zánětlivého procesu, ať již infekčního či sterilního (alergie, autoimunita) a taky sekundární či primární imunodeficienci. Varovným znamením, že by mohlo dítě trpět poruchou imunity jsou tři infekce během tří měsíců či lymfopenie. Opakovaný záchyt absolutního počtu lymfocytů u dětí pod $3.0 \times 10^9/l$ by měl vést k indikaci podrobnějšího imunologického vyšetření. Na imunodeficienci bychom měli též pomýšlet, pokud dítě trpí nezvykle závažným průběhem infekcí, zvláště pokud nejsou doprovázeny zvýšenou sedimentací.

Zvýšená frekvence infekčních onemocnění zejména respiračního traktu může být též prvním příznakem autoimunitních onemocnění nebo alergie. Před nasazením imunostimulačních přípravků, zvláště opakovaně, je třeba tato onemocnění vyloučit. Jednak aby nedocházelo k oddálení kauzální terapie a jednak proto, že nadbytečná iatrogenní nespecifická stimulace imunitního systému nemusí být bez rizika. Podávání některých bakteriálních imunomodulátorů (Ribomunyl, Luivac) je u autoimunitních onemocnění dokonce kontraindikováno.

Druhy imunoterapie

Rodiče nás obvykle žádají o podporu imunitního systému právě u dětí, které trpí opakovanými respiračními infekcemi. V těchto případech je nejlépe volit imunomodulační terapii v podzimních a zimních měsících, kdy je výskyt infekcí nejvyšší. Celoroční stimulace imunitního systému se nedoporučuje. Trpí-li dítě virovými infekcemi s běžným průběhem, bez závažných komplikací, které nevyžadují opakovanou terapii antibiotiky, můžeme podat zvláště bakteriální imunomodulátory bez speciálního imunologického vyšetření.

Imunomodulací rozumíme ovlivňování mechanismů imunitního systému ve smyslu jejich zesílení (**imunostimulace**, **imunopotenciace**), zeslabení (**imunosuprese**) nebo obnovení snížené funkce imunitního systému (**imunorestaurace**), kam patří též náhrada chybějících imunologických mechanismů (**imunosubstituce**).

Možnosti podpory protivirové imunity v ambulantní praxi

Rodičům je potřeba zdůraznit, že pro dobrou funkci imunitního systému je nezbytné dodržovat zdravý životní styl včetně pestré stravy.

vy s dostatečným množstvím čerstvého ovoce a syrové zeleniny. Tomuto složení nejvíce vyhovuje středomořská strava. Je důležité dbát na dostatek spánku a pohybu na čerstvém vzduchu i úpravu mikroklimatu. Vyhnut se zakouřeným místnostem, otužovat dítě, snížit stres. V neposlední řadě je potřebná úměrně dlouhá doba rekonvalescence. Ta je nezbytná pro obnovu epitelu dýchacích cest a bývá obvykle dvakrát delší než trvalá respirační infekce. Není-li epitelová vrstva zcela obnovena, je jen otázkou času, kdy bude slizniční imunita „prolomena“ další virovou infekcí. Jedná se tedy o podporu imunity neimunologickou cestou.

Imunostimulace nespecifická

V ambulantní praxi aplikujeme většinou *nespecifickou imunostimulační terapii*. Tedy posilování imunitního systému bez vztahu ke konkrétnímu antigenu. Máme k dispozici několik léčivých přípravků. Hlavními představiteli protivirotických imunomodulátorů jsou Isoprinosin a Imunor. U virových infekcí lze též využít imunomodulační potenciál bakteriálních imunomodulátorů a vitamínu D, které jsou bez preskripčního omezení.

Isoprinosine (inosinum pranobexum)

Jedná se o syntetický derivát s protivirotickým a širokým imunostimulačním efektem.

Stimuluje především imunitní odpověď buněčného typu jak specifickou, tak nespecifickou. V napadených buňkách inhibuje replikaci některých virů potlačením syntézy virové RNA a to zvláště na počátku léčby.

K jeho terapeutickým indikacím dle SPC patří:

1. Imunodeficitní stavy, zejména poruchy buněčné imunity provázené protrahovanými nebo opakovanými virovými infekty
2. Recidivující herpes labialis a proenitalis
3. Herpes zoster, varicella
4. Spalničky
5. Subakutní sklerotizující panencefalitida
6. Cytomegalovirové infekce a EB virózy
7. Condylomata acuminata (zevní genitální kondylomy), mukokutánní, vulvovaginální (subklinické) nebo slizniční děložního hrdla postihující infekce vyvolané human papilloma virem (HPV)

K nejčastějším kožním virovým infekcím u dětí patří molusca contagiosa. O příznivém terapeutickém efektu inosinu u tohoto onemocnění informuje řada publikací, upozorňují ale na možné iritační reakce (1, 2, 3). Není ještě určeno schéma dávkování pro molusca conta-

giosa a FDA inosin zatím pro toto onemocnění neschválila.

Dávkování přípravku je individuální na základě tělesné hmotnosti, povaze a závažnosti onemocnění. Obvyklé dávkové schéma u dětí od 1 roku je 50 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 4 g/den, rozdělené ve 3–4 dílčích dávkách.

Při udržovací léčbě lze dávku zredukovat na 500–1 000 mg (1–2 tablety) denně. Pro některé typy virových onemocnění jsou však doporučena odlišná dávkovací schémata. Při kontinuálním podávání 3 měsíce a déle, je třeba kontrolovat kyselinu močovou v séru a v moči, renální funkce, jaterní testy a krevní obraz. Je zapotřebí dostatečný přísun tekutin.

Tento přípravek je mezi lékaři oblíbený, ve studii z roku 1999, které se účastnilo 43 dětí, se však neprokázal jeho příznivý vliv na snížení frekvence virových infekcí (4).

Imunor

Jedná se o perorální lyofilizát, kde léčivou látkou je rozpustný ultrafiltrovaný extrakt připravený z leukocytů periferní vepřové krve (transfer faktor). Je to směs nízkomolekulárních peptidů, štěpů nukleoproteinů včetně regulačních produktů T lymfocytů, jež jsou uvolňovány za fyziologických podmínek při imunitní odpovědi.

Přípravek je indikován v případech laboratorně prokázané poruchy buněčné imunity. Nebo též k léčbě onemocnění, o nichž je známo, že jsou obvykle spojeny s poruchou buněčné imunity.

Bakteriální imunomodulátory

Použití bakteriálních imunomodulátorů u virových infekcí se může zdát nelogické. Jedná se však většinou o lyzáty bakterií s obsahem antigenů, které stimulují jak nespecifickou tak specifickou imunitní odpověď. Z aktivace nespecifických imunitních mechanismů byla prokázána zvýšená tvorba lysozomu, sekrečních imunoglobulinů IgA, aktivace fagocytózy, tvorba interferonů a defenzinů i aktivace NK-buněk (5). Všechny tyto mechanismy se uplatňují i v protivirotické imunitě. Jedná se např. o známé přípravky Broncho-Vaxom, Luivac a Ribomunyl. Jsou indikovány k prevenci infekcí dýchacích cest nebo k podpůrné léčbě při akutních infekcích dýchacích cest. Jako potravinové doplňky je však k dispozici řada obdobných přípravků.

Vitamin D

Ze studií vyplývá, že příjem vitamínu D3 potravou v Evropě, včetně ČR není dostatečný a to zvláště v zimě. Zjistilo se, že jeho konečný

metabolit (kalcitriol) má silné imunomodulační účinky a řada studií dokládá, že osoby s nižší koncentrací vitamínu D3 mají i vyšší riziko infekcí respiračního traktu (6). Doporučované denní dávky pro běžnou zdravou dětskou populaci jsou kontroverzní. U dětí nad 1 rok věku se denní doporučená dávka pohybuje od 200 až 600 IU. Evropské odborné společnosti doporučují dávky spíše nižší. Trpí-li děti zvláště obézní opakovanými virovými infekcemi respiračního traktu je vhodné podpořit v období malé biologické účinnosti slunečního záření (cca říjen až duben) imunitní systém vitamínem D3, např. Vigantol 1 kapka denně, dle stravovacích návyků. Pokud dítě konzumuje 2x či vícekrát týdně mořské ryby, podávat vitamin D3 je nadbytečné. 1 kapka Vigantolu obsahuje 667 IU vitamínu D3 (7, 8).

Potravinové doplňky

Pokus o ovlivnění imunitního systému pomocí volně prodejných léčiv nebo doplňků stravy je mezi rodiči oblíbený. Doplňky stravy neprocházejí dlouhým a náročným ověřováním účinnosti v podobě klinických studií. Fyzická nebo právnická osoba uvádějící doplněk stravy na trh nese odpovědnost pouze za to, že bude zdravotně nezávadný. Nelze však vyloučit, že by nějaké extrakty z rostlin, probiotika, nutrienty a pod. nemohly příznivě ovlivňovat protivirotickou imunitu.

Imunostimulace specifická

Specifickou imunostimulaci provádíme podáním antigenů odvozených od infekčních mikroorganismů, čímž navodíme specifickou imunitní odpověď proti tomuto agens.

Provádí se očkováním. Očkování je nejúčinnější preventivní opatření pro podporu protiinfekční imunity. Jednotlivé protivirotické vakcíny mají své místo v rámci povinné či doporučené aktivní imunizace. Mezi doporučené vakcíny patří též vakcíny proti chřipce. Toto očkování je dostupné u dětí od 6 měsíců věku a má definované zdravotní indikace. Pobývají-li děti nebo jejich ne- očkováni rodinní příslušníci (zdravotníci, učitelé) ve velkých kolektivech existuje zvýšené riziko infekce chřipkou. Zvláště u často nemocných dětí by očkování proti chřipce měl lékař doporučit.

Protizánětlivá terapie

Bylo prokázáno, že epitelální buňky respiračních sliznic dětí s alergickým astmatem podporují efektivnější šíření rinovirů, než epitelální buňky nealergických jedinců. Důvod je pravděpodobně ten, že adhezivní molekula ICAM-1, která je receptorem pro rinoviry, je na

epiteliálních buňkách respiračních sliznic u alergiků exprimována ve zvýšeném množství (9). A naopak, respirační virové infekce u dětí (RS viry, viry chřipky, rinoviry) jsou velmi častými spouštěči exacerbace průduškového astmatu. V současné době je některé z alergických onemocnění přítomno asi u 1/3 dětské populace. Farmakoterapii, která je zaměřena na inhibici chronického alergického zánětu lze v širším slova smyslu chápat jako jednu s forem imunoprese. Protizánětlivá terapie dětí s atopickým terénem snižuje jejich zvýšenou náchylnost k virovým infekcím. Histamin i leukotrieny patří k hlavním mediátorům a mastocyty i bazofily k hlavním buňkám alergického zánětlivého procesu.

Antihistaminika

Z antihistaminik mají největší protizánětlivý efekt antihistaminika s imunomodulačním účinkem. Ovlivňují časnou i pozdní fázi alergické reakce – inhibují transkripční faktory pro řadu prozánětlivých cytokinů, zabraňují syntéze mediátorů alergické reakce, snižují expresi adhezivních molekul a brání i migraci zánětlivých buněk do místa zánětu. V současné době jsou k dispozici **desloratadin, levocetirizin, fexofenadin, bilastin a rupatadin**.

Stabilizátory žírných buněk

Vstupní bránou pro respirační viry jsou sliznice dýchacích cest. Stabilizátory žírných buněk – kromoglykát a nedokromil ve formě nosního či inhalačního spreje stabilizují membrány žír-

ných buněk a brání uvolnění mediátorů. Inhibují i molekulu ICAM-1 – receptor pro rinoviry (10). Mají především preventivní účinek na alergický zánět. Jedná se o léčivé přípravky Cromohexal, Cromobene, Allergocrom a Tilade.

Protizánětlivá léčba astmatu

Bylo již zmíněno, že alergické sliznice jsou náchylnější k rozvoji virových infekcí a naopak virové infekce mohou vyvolat exacerbaci astmatu. Astma indukované viry, zejména rinoviry, postihuje hlavně děti od kojeneckého věku do 5 let. Jeho diagnóza a jeho odlišení od jiných obstrukčních stavů jsou v tomto období věku obtížné. Astma spouštěné virovou infekcí se však může objevit i u školních a dospívajících dětí. Zahájení včasné preventivní protizánětlivé terapie pomůže uvést astma „pod kontrolu“ a sníží se tak i frekvence výskytu virových infekcí. U tohoto fenotypu astmatu je jednou z možných alternativ terapie antileukotrieny (montelukast). Bylo prokázáno, že antileukotrieny významně redukovaly počet exacerbací astmatu vyvolaných virovou infekcí u dvou až pětiletých dětí s intermitentním astmatem (11). Singulair granule (montelukast) je registrován již od 6 měsíců věku. Nezastupitelnou roli při inhibici chronického alergického zánětu u astmatu mají v indikovaných případech samozřejmě inhalační kortikoidy.

Literatura

1. Gross G, Jogerst C, Schöpf E. Systemic treatment of mollusca contagiosa with inosiplex. Acta Derm Venereol. 1986; 66(1): 76–80.

2. Skerlev M, Husar K, Sirotković-Skerlev M. Hautarzt. [Mollusca contagiosa. From paediatric dermatology to sexually transmitted infection]. 2009; 60(6): 472–476. Review. German.
3. Trager JD. Sexually transmitted diseases causing genital lesions in adolescents. Adolesc Med Clin. 2004; 15(2): 323–352. Review.
4. Litzman J, Lokaj J, Krejčí M, Pesák S, Morgan G. Isoprinolone does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. Eur J Pediatr. 1999; 158(1): 32–37.
5. Bystroň J. Imunomodulační léčba v pediatrii. Pediatr. prax. 2010; 11(5): 205–209.
6. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. Adv Nutr. 2012; 3(4): 517–525 Review.
7. Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. J Adolesc Health. 2013; 52(6): 801–803.
8. Tláskal P. Význam vitaminu D v pediatrické praxi. Pediatr. praxi 2013; 14(2): 94–98.
9. Canonica GW, Ciprandi G, Pesce GP, Buscaglia S, Paolieri F, Bagnasco M. ICAM-1 on epithelial cells in allergic subjects: a hallmark of allergic inflammation. Int Arch Allergy Immunol. 1995; 107: 99.
10. Nijkamp FP, Parnham MJ. Principles of immunopharmacology. 3rd edition. Springer 2011: 307.
11. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171(4): 315–322.

Článek doručen redakci: 6. 12. 2014

Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2015

MUDr. Eva Daňková, CSc.

Immunia spol. s r. o.

Thármova 11, 186 00 Praha 8

dankova@immunio.org