

Imunoterapie dětí s recidivujícími respiračními infekcemi

doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Recidivující respirační infekce u dětí jsou spojeny s jejich významnou nemocností a jsou také jedním z nejčastějších důvodů návštěvy u lékaře a hospitalizací. Dítě takto nemocné představuje pro pediatra problém terapeutický i preventivní. Je to on, kdo musí rozpoznat, zda recidivující infekce jsou zapříčiněny faktory dítěte (vrozenými či získanými), nebo jsou výsledkem vlivu životního prostředí. Vrozené nebo získané poruchy mohou mít původ neimunologický, nebo vznikají na podkladě imunodeficiency. Léčba a prevence těchto infekcí má svoje pravidla a její součástí by měla být včasná cílená antibiotická terapie akutních atak (je-li indikována), dlouhodobá a řádná rekonvalescence, eliminace fokusů a původců infekce.

Existuje několik způsobů imunomodulační léčby. Preskripce a aplikace přípravků s imunomodulačním účinkem má probíhat správně, indikovaně a s individuálním přístupem s respektováním všech pravidel imunomodulační terapie.

Klíčová slova: recidivující respirační infekce, imunomodulační terapie.

Immunotherapy in children with recurrent respiratory tract infections

Recurrent respiratory tract infections in children are associated with significant morbidity and are one of the most common reasons for physician visits and hospitalisation. Children with recurrent respiratory tract infections represent a great challenge for the paediatrician, from both therapeutic and preventive standpoints. He must first determine whether these recurrent infections are because of host-derived factors (inherited, acquired), or are the result of increased environmental exposure. Host-derived factors may be nonimmunological or related to host immunodeficiency. Treatment and prevention of these infections has its own rules and should consist of early, aimed antibiotic therapy acute attacks of infection (if indicated), long and appropriate reconvalescence, elimination of all possible focuses and origins of infection. There are several possibilities of immunomodulating therapy. The prescription and application of each immunomodulation agent should be performed in correct manner only in indicated cases with individual approach to each child taking into account all the rules of immunomodulation therapy.

Key words: recurrent respiratory infection, immunomodulation.

Pediatr. praxi 2012; 13(5): 304–310

Úvod

Termínem „recidivující respirační infekce“ (RRI) označujeme větší frekvenci různě se projevujících zánětů horních či dolních dýchacích cest a jim přidružených oblastí (farynx, dutina středoušní) jakékoliv etiologie. Není shoda v tom, kdy lze opakování potíží už pod tuto diagnózu zařadit. Dle imunologické skupiny Italské pediatrické společnosti (Gruppo di studio di immunologia dela Società Italiano di pediatria) je doporučeno definovat RRI u dětí jako ty, které se vyskytují více než 6krát za rok, nebo 1 a více infekcí za měsíc v podzimním a zimním období (říjen až únor včetně), či 3 a více infekcí dolních dýchacích cest za jeden kalendářní rok (1).

RRI představují problém zdravotnický i sociálně-ekonomický. Jsou jedním z nejčastějších onemocnění u dětí a důvodem až 50 procent návštěv u lékaře. A také příčinou vysoké frekvence preskripce antibiotické terapie, se všemi jejími negativními důsledky. Asi 30–40 procent dětí s RRI jsou alergici. Je prokázáno, že přítomnost alergického zánětu v dýchacích cestách disponuje ke vzniku respiračních infekcí. Podílí se na tom nerovnováha cytokinové produkce

Th1 a Th2 lymfocytů v neprospěch Th1, vedoucí mimo jiné ke snížení tvorby interferonů a tím i ke snížení protivirové obrany organismu. Významnou roli hraje i vyšší exprese intercelulárních adhezivních molekul ICAM-1 ve sliznici alergiků, které jsou vstupním receptorem např. pro rhinoviry (1). RRI jsou zodpovědné za absence dětí ve školách i dospělých v zaměstnání.

Příčiny recidiv respiračních infekcí

Nejčastějšími vyvolavateli RRI jsou respirační viry, pyogenní streptokoky, hemofilus, event. chlamydie a klebsielly. S recidivami respiračních infekcí u dětí se setkáváme nejen při poruše imunity, ale i z jiných příčin. **Primární imunodeficiency** celulární, kombinované i fagocytární se projevují již v raném novorozeneckém či kojeneckém věku, humorální defekty imunity až koncem první poloviny roku dítěte, defekty komplementu i později. Mnohem častěji jsou příčinou recidiv infekcí **imunodeficiency sekundární**. Mohou být navozeny virovým či bakteriálním zánětem, podvýživou, metabolickými poruchami a malabsorpcí, operačními zákroky, doprovázejí malignity (kromě vlastní existence

nemoci i jako důsledek cytostatické terapie). K jejich vzniku vede i alkoholismus, toxikomanie, akutní a chronické stresy.

Poměrně častou neimunologickou příčinou vzniku RRI jsou **vrozené nebo získané poruchy kardiopulmonálního systému**, jako např. nezralost slizničních bariér u nedonošenců, vrozené anatomické a funkční vady dýchacích cest a plic, aspirace cizího tělesa, gastroezofageální reflux, primární ciliární dyskineze, cystická fibróza, srdeční vitiem.

Ve výčtu příčin je také nutné zmínit **vlivy sociální a ekonomické** (návštěva dětských kolektivních zařízení, nezdravý životní režim, sedavý způsob života u počítačů a televize, aktivní a pasivní kouření, fyzická vyčerpanost) nebo **vlivy iatrogenní** (nesprávná diagnostika a terapie, navození bakteriální rezistence, jako důsledek neindikované antibiotické léčby apod.).

Možnosti léčby

Léčbu **kauzální** je nutné uskutečnit tehdy, je-li prokázána příčina potíží touto terapií ovlivnitelná. Jedná se např. o operační řešení různých anomálií či operabilních úchylek, exist-

paci cizích těles, paracentézu, punkci, ale i terapii antibiotiky (je-li indikována) a další.

Symptomatické ovlivnění zdravotního stavu bývá použito téměř vždy (antipyretika, expektorancia, antitusika, antihistaminika a další), stejně jako **terapie podpůrná** (vitaminy, probiotika, otužování), sem lze řadit i klimatoterapii lázeňskou, vysokohorskou, přímořskou nebo speleoterapii. **Imunoterapie** je také jednou z možností léčby. V nejširším slova smyslu sem patří imunostimulace, imunoprese, imunostimulace, specifická alergenová imunoterapie i léčba biologická (např. terapie alergického astmatu anti-IgE protilátkami). Léčebný postup, při kterém se snažíme ovlivnit imunitní reaktivitu nemocných s recidivujícími infekcemi, je většinou nazýván jako **imunomodulace**.

Imunomodulační léčba ovlivňuje všechny tři základní funkce imunitního systému: obrannou schopnost organismu před infekcí, imunitní dohled nad udržení integrity (odstranění opotřebovaných nebo mutovaných buněk), regulace adaptačních reakcí (spolu s endokrinním a nervovým systémem) nutných pro přizpůsobení se změně životních podmínek.

Imunomodulační látky

Imunomodulační účinek mají látky původu bakteriálního, rostlinného (včetně přípravků izolovaných z hub), hormony thymu, imunoglobuliny, biologické polypeptidy, nukleotidy, enzymy, uměle syntetizované přípravky. Některé z nich se používají více, jiné méně často. Jenom některé mají důkazy o účinnosti a bezpečnosti prokázané studiemi o různé kvalitě jejich provedení. Určitý imunomodulační účinek mají i vitaminy, prebiotika, probiotika a některé minerály či přírodní produkty (tabulka 1). V následující části budou zmíněny jen ty přípravky, se kterými se u nás v rámci imunomodulační terapie RRI setkáváme nejčastěji.

Bakteriální imunomodulátory

Do této skupiny řadíme bakteriální vakcíny, bakteriální lyzáty a ribozomové frakce. Mechanismus jejich působení je velmi podobný. Aktivují slizniční obranné mechanismy (zvýšená produkce hlenu, lysozymu, lactoferinu, sekrečního imunoglobulinu IgA, aktivace „přirozených zabíječů“ – NK buněk a další). Tyto látky ale také aktivují makrofágy v podslizniční tkáni (stimulace fagocytózy), T lymfocyty (produkce cytokinů) a B lymfocyty (vyšší tvorba imunoglobulinů). V průběhu několika minut až hodin po aplikaci dokážou stimulovat produkci hlenu, slin se sekrečního imunoglobulinu IgA a proteolytických

Tabulka 1. Druhy imunomodulačních látek

Druh	Přípravek
Bakteriální imunomodulátory	bakteriální vakcíny, bakteriální lyzáty, proteoglykany, ribozomové frakce
Biologické polypeptidy	interferony, přenosové faktory, cytokiny, imunoglobuliny
Syntetické látky	metizoprinol (inosiplex)
Enzymy	bromelain, papain, pancreatin, chypsin, chymotrypsin
Nukleotidy	DNA vakcíny, oligodeoxynukleotidy
Ostatní	bestatin, glukany, vitaminy, kolostrum, prebiotika, probiotika, echinacea, polynenasycené mastné kyseliny, polyoxidonium a další

Tabulka 2. Bakteriální imunomodulátory pro perorální užití

Firemní název	Bakteriální složení
Broncho-vaxom	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiellae ozaenae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Neisseria catarrhalis</i>
Luivac	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Ribomunyl	ribozomy: <i>Klebsiella pneumoniae</i> (+ proteoglykan její membrány), <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
GS Imunostim	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Olimunovac	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>

enzymů. Hodiny až dny trvá navození aktivace komplementu a imunokompetentních buněk, za týdny až měsíce po zahájení terapie se zvýší hladiny antigen-specifických protilátek IgG, IgA, IgM, event. dojde k poklesu IgE (stimulací Th1 lymfocytů se přesmykne („switch“) imunoglobulinová produkce z IgE na ostatní imunoglobuliny). Tyto přípravky jsou vyrobené z usmrcených a různě opracovaných bakteriálních těl nebo jejich částí (pasážování na celofánu, mechanické rozdrncení, opakované zmrazení a zahřátí, chemická destrukce, enzymatická fermentace a další). Tím je potlačena jejich virulence, ale zachována antigenicita. Jsou nepřirozenějším modifikátorem imunitního systému člověka (2).

Bakteriální vakcíny jsou vývojově nejstarším členem skupiny bakteriálních imunomodulátorů. Jejich výroba probíhá především v mikrobiologických laboratořích a měla by být standardizována. Autovakcíny se vyrábějí z infekčního materiálu konkrétního pacienta (výtěr z krku, nosu, sputum, adenoidní vegetace, stěr z kůže, punktát apod.), pro kterého jsou také určeny. Mají individuální složení i koncentraci. Naproti tomu zásobní vakcíny (stock) pocházejí z epidemiologicky aktuálních kmenů pro případné okamžité použití pacientům ostatním. Hlavně v druhé polovině 20. století se u nás užívaly ve velké míře, k dispozici byly formy injekční i kapkové perorální nebo nazální. Nyní jsou většinou nahrazeny komerčními firemními přípravky.

Bakteriální lyzáty komerčně vyráběné jsou podávány perorálně. Po požití nejsou deaktivovány v žaludku. Po kontaktu se střevní sliznicí se absorbují, transport bakteriálních antigenů

zajišťují speciální typy enterocytů (M buňky), které jsou součástí epitelu Payerových plaků. Jejich rozpoznání prostřednictvím tzv. molekulárních vzorců patogenicity mikroorganismů (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns) navozuje celou kaskádu nejprve nespecifických (např. aktivace fagocytózy, tvorba lysozymu, komplementu a další) a potom i specifických imunitních reakcí (produkce imunoglobulinů). Imunokompetentní buňky jsou nejprve transportovány do regionálních mízních uzlin a potom do různých sliznic (tzv. homing), kde se diferencují na příslušné efektorové buňky navozující např. produkci protilátek (včetně sekrečního IgA). Díky principu jednotného slizničního imunitního systému tak ve svém důsledku stimulace sliznice gastrointestinální vede k imunitní odpovědi sliznice dýchacích cest (2–5).

Mezi bakterie nejčastěji používané k výrobě bakteriálních lyzáť patří *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* a další. Tyto přípravky jsou určeny nejen k prevenci opakovaných infekcí dýchacích cest a akutních exacerbací chronické bronchitidy, ale i jako podpůrná léčba při akutních respiračních infekcích. Klinickou účinnost bakteriálních imunomodulátorů ověřila každodenní praxe a potvrdily i mnohé klinické randomizované nebo peregistrační studie (Broncho-vaxom, Ribomunyl, Luivac, Olimunovac). Většina z nich je předepisována na recept, GS-Imunostim a Olimunovac jsou volně prodejné jako potraviny doplnky (6–9).

Biologické polypeptidy

Do této skupiny řadíme tymové hormony, interferony, cytokiny, imunoglobuliny a přenosové faktory. Z nich se u nás k imunoterapii RRI používají jen ty posledně jmenované. Termínem **přenosový faktor** (transfer faktor) je označen soubor ne zcela přesně definovaných látek získaných z dialyzátu lidských nebo zvířecích leukocytů. Obsahuje směs interleukinů, chemokinů, endorfinů a buněčných růstových faktorů. Název je odvozen od toho, že způsobuje přenos specifické buněčné imunity proti definovanému antigenu z dárce na příjemce. Indikací terapie přenosovými faktory jsou stavy porušené celulární imunity, navozené většinou sekundárně různými virovými infekcemi.

Dialyzovaný **extrakt homogenizovaných lidských leukocytů**, vyráběný pod názvem Immodin (dočasně nedostupný), není antigenně specifický. Jedna dávka obsahuje biologickou aktivitu obsaženou ve 200 milionech leukocytů. Aplikuje se subkutánně. K perorálnímu užití je určen zahraniční přípravek Guna TF, který je antigenně specifický (vůči herpes viru HSV1 a HSV2, kvasince *Candida albicans* nebo papillomaviru).

Dialyzovaný **extrakt vepřových leukocytů** (Imunor) je naším domácím výrobkem. Vzhledem k perorální aplikační formě je vhodný i pro malé děti, podává se přísně nalačno v několika dávkách, není antigenně specifický. Jeho účinnost byla prokázána ve studii publikované v našem domácím odborném tisku (10).

Dialyzované extrakty, podávané samostatně nebo s dalšími imunomodulátory, jsou účinné, bezpečné a dobře tolerované. Normalizují počty a funkci imunokompetentních buněk, čímž navozují stav imunonormalizace. Jejich indikace patří do rukou alergologa a klinického imunologa a měla by se řídit přísně individuálně klinickým stavem pacienta po důsledném zhodnocení anamnestických údajů a předcházejících vyšetření stavu imunitního profilu pacienta. Jsou indikovány u pacientů s RRI s prokázanou odchylkou v oblasti buněčné imunity (1).

Imunoglobulinová substitute je indikována u nemocných se závažnými primárními a popřípadě i sekundárními poruchami tvorby protilátek. Redukuje frekvenci a snižuje riziko komplikovaného průběhu infekcí. Její včasné nasazení zabraňuje vzniku nebo zpomaluje progresi ireverzibilního poškození plic a dýchacích cest. Existují tři aplikační způsoby: intramuskulární (jen v lehčích případech poruchy tvorby protilátek), subkutánní (možno aplikovat doma) a intravenózní (formou kapací infuze) (4).

Syntetické látky

Nejdelší klinické zkušenosti byly s přípravkem **levamizol**, původně určeným k terapii helmintóz. Pro větší riziko vzniku nežádoucích účinků byl nedávno stažen z distribuce.

Velmi dobré zkušenosti jsou s virostatikem **metizoprinol (inosiplex)**, u nás distribuován pod názvem Isoprinosin. Jedná se o syntetický derivát purinu, který inhibuje replikaci některých virů. Také zvyšuje produkci interleukinů IL-1 a IL-2, což vede ke stimulaci dozrávání a diferenciaci T-lymfocytů, přirozených zabíječů (NK buněk) a makrofágů. K imunostimulační léčbě se užívají malé dávky (1 až 2 tabl. á 500 mg denně) po dobu několika měsíců. Protože se inosiplex metabolizuje na kyselinu močovou, podmínkou jeho podávání je monitorování hladiny této kyseliny v séru, především při dlouhodobém užití vyšších dávek a u jedinců s hyperurikémií (1, 4).

Systémová enzymoterapie

Perorální užití enzymů může mít imunomodulační účinek, existuje několik hypotéz, chybí však zatím jednoznačné důkazy. Předpokládá se, že svým působením proteo- a peptidolytickým navozují vznik aktivních proteinů, rozkládají mediátory zánětu, imunokomplexy, toxické polymerové cytokiny a adhezivních molekuly. Prostřednictvím komplexů proteáza-antiproteáza mohou eliminovat nežádoucí cytokiny a proteolýzou bakterií ve střevě aktivovat imunitní systém podobně, jako to činí bakteriální imunomodulátory. Systémová enzymoterapie tak může aktivovat a modulovat mechanismy vrozené i adaptivní imunity. Po průniku sliznicí zažívacího traktu se požitá enzymy navazují na antiproteázy v krvi a následně distribuují do celého těla, především do míst zánětu, kde korigují dysbalanci imunitních reakcí (1).

Nukleotidy

Nukleotidy jako stavební jednotky nukleových kyselin jsou přítomny v buňkách organismu a podílejí se na všech jeho důležitých funkcích. Kromě jiného podporují obranné protiinfekční mechanismy, zvyšují hladinu imunoglobulinů IgM a IgA a u nedonošených dětí i postvakcinační odpověď ve třídě IgG. Požadavky na jejich přísun do organismu narůstají při imunitní odpovědi, která je důsledkem klonální expanze imunokompetentních buněk a jejich terminální diferenciaci do buněk efektorových. Jsou přítomny v mateřském mléce i v kolostru. Přípravek **Preventan** je kombinovaný preparát složený z nukleotidů, oligosacharidů a aminokyselin. Jedná se o nativní bovinní autoenzymohemo-

hydrolyzát. Používá se k lokální léčbě recidivujících infekcí dutiny ústní, horních cest dýchacích a slinných žláz (11).

Ostatní látky

s imunomodulačním účinkem

Jednou z nejvíce probádaných látek s prokázanou biologickou aktivitou jsou biologicky aktivní polysacharidy, jako např. **beta-glukany**. Jejich zdrojem jsou houby, plísňe a kvasinky, bakterie, mořské řasy. Udává se, že mají účinek imunomodulační, protialergický, regenerační, protiinfekční, antioxidační a protizánětlivý. RRI představují významnou indikační skupinu pro tyto preparáty. Doporučená denní dávka pro beta-glukany je 10 mg/5 kg váhy dítěte. Mají se užívat nalačno (30 minut před jídlem, nebo 120 minut po jídle), po dobu několika týdnů. Imunostimulační efekt nastupuje až po několika měsíční aplikaci, např. v období podzimních a zimních měsíců. Je možné ordinovat i krátkodobé kúry (10–14 dní) při akutní infekci nebo v rekonvalescenci. Dlouhodobé užívání těchto přípravků i ve významně vyšším dávkování nemá nežádoucí účinky (1).

Existuje mnoho dalších látek, které mohou nějakým způsobem působit na imunitní systém. Většinou se nepoužívají k cílenému ovlivnění zdravotního stavu často nemocného dítěte, ale jsou součástí podpůrných (někdy alternativních) postupů. Sem můžeme řadit vitaminy A, C, D, E, kolostrum, prebiotika a probiotika, propolis, echinaceu, polynenasycené mastné kyseliny, polyoxidonium a další (1).

Praktické provádění imunomodulační léčby

Udává se, že indikací k zahájení imunomodulační léčby u dětí je výskyt tří infekcí v průběhu jednoho čtvrtletí a u dospělých výskyt dvou infekcí za těžší období, nebo výskyt čtyř infekcí během jednoho roku. Tato léčba se v běžné lékařské praxi často zbytečně nadužívá a je často ordinována bez pečlivého anamnestického rozboru a diferenciálně-diagnostické rozvahy. Před jejím zahájením by mělo být vždy provedeno imunologické vyšetření. Pokud je etiologickým činitelem podílejícím se na recidivách nebo chronicitě infekcí nějaká konkrétní a poznatelná příčina, je nutno postupovat kauzálně. Efekt léčby se dostavuje až během několika měsíců. Imunomodulační léčba u alergiků trpících recidivami infekcí dýchacích cest by měla dle našich zkušeností předcházet zahájení alergenové imunoterapie. Při běžném interkurentním infektu ani při očkování proti přenosným nemocem není třeba terapii přerušovat. Dle mnoha

klinických studií léčba snižuje počet infekcí, zkracuje jejich délku, zmenšuje spotřebu antibiotik a redukuje absence ve škole i v zaměstnání (1, 2, 5, 6, 8).

Riziko vzniku autoimunitních komplikací v důsledku imunomodulace je poměrně malé, zvláště u dětí. Přesto je ale nutná určitá opatrnost, především tehdy, jsou-li přítomny známky imunitní hyperaktivace, buď laboratorní, nebo klinické.

Literatura

1. Jeseňák M, a kol. Recidivující infekce dýchacích cest a imunomodulace u dětí. Praha: Mladá fronta (Aeskulap), 2012: 631.
2. Bystroň J. Využití bakteriálních lyzátů v klinické praxi. *Pediatr praxi* 2011; 12(6): 398–404.
3. Rennerová Z, a kol. Bakteriové imunomodulátory. In: Jeseňák M, a kol. Recidivující infekce dýchacích cest a imunomodulace u dětí. Praha: Mladá fronta (Aeskulap), 2012: 226–237.

4. Špičák V. Imunoterapie a imunomodulace. In: Petrů V, a kol. Dětská alergologie. Praha: Mladá fronta (Aeskulap), 2012: 142–146.

5. Hrubíško M. Imunoterapie v ambulantní praxi – co můžeme očekávat od chemických imunomodulátorů? *Ambul terapie* 2009; 7(1): 6–9.

6. Kitzler I, Ferreira Branco AP, Villiger B, et al. Immunomodulating treatment of recurrent respiratory tract infections. A multinational post-approval study with Luivac/Passpat oral. *J Pharmacol Ther* 2002; 11(5): 134–141.

7. Bystroň J, Petrů V, Krčmová I, a kol. Účinnost a bezpečnost perorálního bakteriálního imunomodulátoru Olimunovac u pacientů s častými infekcemi dýchacích cest. *Alergie* 2011; 13(1): 58–65.

8. Jílek D. Klinické a farmakoekonomické aspekty bakteriální imunomodulace. *Med pro praxi* 2009; 6(1): 53–54.

9. Razi CH, Harmanci K, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 128: 763–769.

10. Bystroň J, Petrů V, Kopecká K, a kol. Vliv dialyzovaného extraktu vepřových lymfocytů Imunor na klinický stav a základ-

ní laboratorní parametry imunity pacientů s recidivujícími či chronickými infekcemi. *Alergie* 2007; 9(1): 61–68.

11. Abaffyová Z. Nukleotidy. In: Jeseňák M, a kol. Recidivující infekce dýchacích cest a imunomodulace u dětí. Praha: Mladá fronta (Aeskulap), 2012: 98–101.

Článek doručen redakci: 13. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2012

doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.

Centrum alergologie
a klinické imunologie
Nemocnice Na Homolce, Praha
Roentgenova 37/2, 150 00 Praha 5
vit.petr@homolka.cz

