

Recidivující infekce a možnosti jejich ovlivnění imunomodulací

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologické a klinické imunologie
FN Olomouc

Autor předkládá přehled základních příčin recidivujících infekcí a možnosti jejich léčení. Klade důraz především na snahu o identifikaci příčiny onemocnění a z toho vyplávající kauzální léčbu a dostatečnou rekonvalescenci. V další části pak předkládá přehled současných možností imunomodulační léčby v rámci komplexní léčby recidivujících infekcí.

Klíčová slova: porucha imunity, imunomodulace, imunostimulace, protizánětlivá léčba.

Recurrent infections and possible treatment with immune modulation therapy

The author presents an overview of the fundamental causes of recurrent infections and their treatment options. Particular emphasis is placed on efforts to identify the causes of the disease and the resulting causal treatment and sufficient recovery period. Next, he deals with the current options of immune modulation therapy within the comprehensive treatment for recurrent infections.

Key words: immune disorder, immunomodulation, immunostimulation, anti-inflammatory treatment.

Med. Pro Praxi 2010; 7(3): 115–121

Terminologie

Imunomodulace – vědomé ovlivňování funkce imunitního systému, zásah do probíhající imunitní reakce ve smyslu jejího tlumení nebo jejího posílení, zintenzivnění.

Imunosuprese – může být jen mírná – tlumí poškozující zánět (léky protizánětlivé, protialergické) nebo intenzivnější, kdy hovoříme o imunosupresi v pravém slova smyslu (například léčebné postupy k potlačení nádorového růstu, k potlačení rejekční imunitní reakce po transplantacích). Nadměrné dávky imunosupresiv mohou působit až **cytotoxicky**.

Imunostimulace – léčebný zásah (především u sekundárních imunodeficitů), kterým máme v úmyslu podnítit nebo zesílit imunitní odpověď.

Imunosubstituce – postup při kterém doplňujeme nebo nahrazujeme některé chybějící složky imunitního systému (především u primárních imunodeficitů, například pravidelným podáváním gamaglobulinů u vzácných poruch tvorby protilátek).

Nejčastější příčinou stavů nedostatečné imunitní reakce je podvýživa (ta je však vázána především na rozvojové krajiny), v našich podmínkách jsou nejčastějšími příčinami sekundárních poruch imunity především infekce, jejich nedostatečná léčba, recidivy, špatný životní režim, nedosta-

tečná rekonvalescence. Tyto faktory pak vedou k přechodnému vyčerpání, oslabení, poruchám funkce obranných reakcí. V organismu s takto narušeným imunitním systémem se pak snadněji uchycují mikroorganismy (viry, bakterie, chlamydie, mykoplasmata), které by se za stavu normálně fungujícího imunitního systému neměly šanci uchytit, množit, eventuálně poškozovat a destruovat napadené tkáně a orgány.

Příčiny opakovaných – recidivujících infekcí

Klinická manifestace infekce je výsledkem interakce imunitního systému s infekčním agens. Pokud tedy dojde ke klinické manifestaci, znamená to, že v tom okamžiku má navrch infekce, a to tím, že imunitní systém je oslaben (primární či sekundární imunodeficit) a/nebo se jedná o masivní nápor mikroorganismů či o ataku zvláště agresivních a potentních druhů a kmenů, na které imunitní systém není dostatečně připraven

Primární (vrozené imunodeficiency) – závažné vrozené poruchy imunity se klinicky začínají projevat již v poporodním nebo kojeneckém či batolecím období vesměs těžkými infekcemi dolních dýchacích cest, kůže a/nebo zažívacího traktu. Jejich výskyt však početně není významný ve srovnání s počtem pacientů, kteří jsou vyšetřováni či léčeni pro recidivující infekce. Častěji se však již můžeme setkat s onemocněním, které označujeme jako **běžný variabilní imunodeficit (common variable immunodeficiency – CVID)** s frekvencí 1/250 000 obyvatel, který se vyznačuje poruchou tvorby protilátek, ale i poruchou buněčné imunity. Nejčastější vrozenou poruchou imunity je **deficit tvorby IgA** s frekvencí v evropských zemích 1/450–700. Jeho častým projevem mohou být právě časté či opakované infekce hlavně horních a středních dýchacích cest. Ne každý deficit IgA se však musí klinicky manifestovat a mnoho pacientů s touto poruchou imunity nemá žádné významnější zdravotní potíže a jejich deficit se může odhalit náhodným vyšetřením. Vyšetření a léčba primárních imunodeficitů náleží specialistům v oboru alergologie a klinické imunologie.

Sekundární (získané imunodeficiency) jsou v našich podmínkách nejčastějšími imunodeficiency a taky nejčastějšími příčinami opakovaných infekcí. Celosvětově nejčastější získanou příčinou poruchy imunity je nedostatečná výživa, což je problém hlavně v rozvojových zemích, kde nedostatečný přísun potřebných živin nedovoluje správnou výstavbu a funkci imunitního systému. Častou příčinou poškození imunitního systému

jsou i stavy po těžkých úrazech, popáleninách, operacích, krvácení a/nebo vedlejší účinky léčebné péče (radiace, léčba imunosupresivy apod.). Celosvětově patří k nejvýznamnějším získaným imunodeficitům, především infekce HIV.

V našich podmínkách nejčastější příčinou přechodného oslabení imunitního systému je zřejmě nedostatečná regenerace, rekonvalescence po prodělaných infekcích, ale i stavy dlouhodobého vyčerpání při nevhodném životním režimu s nedostatečnou regenerací, nedostatkem spánku, nevhodnou skladbou jídelníčku a dalšími nešvary. Každá probíhající infekce je sama o sobě výrazným stimulem pro imunitní systém, který se aktivuje, vytváří účinnou obranu a vytváří si i imunologickou paměť, aby následné setkání s infekcí mohl řešit rychleji, účinněji a s menšími energetickými nároky. Negativně do tohoto systému můžeme zasáhnout např. tím, že zbytečně brzy (bez klinické potřeby) podložené průkazem bakteriální etiologie a potvrzené citlivosti) a/nebo zcela zbytečně (u virových infekcí bez průkazu bakteriální infekce) nasazujeme antibiotickou léčbu, čímž zabráníme plnému rozvinutí imunitní reakce. Stejně negativně do tohoto systému zasahujeme tím, že mu neposkytneme dostatek času (doba rekonvalescence) a stavebního materiálu (správnou skladbu stavebních a energetických součástí potravy k regeneraci) při a po proběhlé infekci. Pokud na takový ještě dostatečně neregenerovaný imunitní systém zaútočí další infekce, může postupně dojít k jeho vyčerpávání až kolapsu a snadněji pak dochází k projevům klinického onemocnění i vlivem banálních infekcí, které zdravý a regenerovaný imunitní systém zvládá bez potřeby léčebných zásahů.

Z těchto výše uvedených příčin přicházejí do ambulancí klinických imunologů pacienti s diagnózami recidivujících či nepřiměřeně dlouho přetrvávajících respiračních, močových či gynekologických infekcí, únavových stavů s podezřením na poruchu obranyschopnosti a žádostí o nápravu pomocí imunomodulační léčby.

Principy léčby recidivujících infekcí dýchacích cest

1. Důsledné vyšetření a léčba základní příčiny aktuálního onemocnění – cílené nasazení antibiotik, antivirotik, antimykotik dle aktuálního stavu a citlivosti.
2. Pečlivé pátrání po ložiscích infekce (paranasální dutiny, středouši, odontogenní infekce, močové cesty, u dětí často adenoidní vegetace apod.) a jejich řádná léčba.

3. Řádná rekonvalescence, režimová a stravovací opatření po opatřeních uvedených v bodech 1 a 2.
4. Použití imunostimulačních či imunomodulačních prostředků při nedostatečném úspěchu v předchozích třech bodech.

V případech, kde je jako příčina recidivujících infekcí dýchacích cest identifikována konkrétní porucha imunity, je na místě imunostimulační léčba. Tam, kde se imunitní reakce projevuje vystupňovaným obranným zánětem, používáme protizánětlivou léčbu a naopak tam, kde chceme aktivovat některé imunitní mechanismy, používáme imunostimulační prostředky.

Protizánětlivá léčba

U většiny pacientů s častými infekcemi nezjistíme ani pečlivým imunologickým vyšetřením poruchu imunitních funkcí, často spíše nalezneme dlouhodobou aktivaci některých složek imunitního systému (zvýšené hladiny protilátek IgM, IgA, IgG, zvýšenou aktivitu fagocytujících buněk, dysregulaci poměrného zastoupení lymfocytárních subpopulací, slizniční a/nebo kožní hyperreaktivitu apod.). V takových případech není na místě imunostimulační léčba, ale spíše léčba protizánětlivá. Nejběžnějšími prostředky, které je možno v klinické praxi využít, jsou nesteroidní antiflogistika, antihistaminika, antileukotrieny, kromony a lokální kortikosteroidy.

Antiflogistika – kyselina acetylsalicylová, ale častěji ibuprofen a některé další (např. coxiby) se používají k doléčení či zklidnění protrahovaných katarálních projevů bez laboratorních známek aktuální infekce. Jsou vesměs k dispozici bez preskripčního omezení, většina je volně prodejná.

Antihistaminika – současná antihistaminika II. generace (cetirizin, loratadin) a nověji antihistaminika s imunomodulačním účinkem (desloratadin, levocetirizin, fexofenadin) mají vedle výrazného antihistaminového účinku i výrazný protizánětlivý efekt a přitom se vyznačují dlouhodobou účinností (podávání 1x za 24 hodin) s minimálním či žádným sedativním působením. Většina není vázána na předpis specialistů, některá jsou i volně prodejná.

Antileukotrieny – jedná se o specifické inhibitory leukotrienových receptorů (montelukast, zafirlukast), jejichž použití je v současné době využíváno hlavně při tlumení alergického zánětu a u stavů slizniční hyperreaktivní s výrazným podílem eozinofilních leukocytů. Jsou vázána na předpis specialistů.

Kromony – jsou využívány hlavně v lokální aplikaci jako oční kapky, nosní sprej či inhalovaný aerosol (kromoglykát dvojsodný, nedokromil) ke stabilizaci žírných buněk na sliznicích dýchacích cest hlavně u alergického zánětu uvedených sliznic, ale s efektem je můžeme použít i u stavů dlouhodobě trvající postinfekční slizniční hyperreaktivitu. Jsou vesměs vázána na předpis specialistů.

Lokální kortikosteroidy – opět ve formě nosních sprejů, aerosolů nebo prášku. K inhalaci do středních dýchacích cest jsou využívány hlavně k léčení alergického zánětu v těchto lokalizacích, ale s efektem je můžeme použít i k léčení postinfekční slizniční hyperreaktivitu. Současné přípravky (mometazon, budesonid, flutikazon, beklometazon) jsou velmi účinné a přitom při správné indikaci a dávkování i velice bezpečné. Jsou vesměs k dispozici na lékařský předpis, ale většinou bez preskripčního omezení na specialistu.

Imunosubstituční léčba

Jedná se o kauzální léčbu u stavů, kde laboratorně prokážeme nedostatečné zastoupení nebo nedostatečnou aktivitu některých složek imunitního systému.

Imunoglobuliny – používáme hlavně u vrozených deficitů tvorby protilátek (hlavně IgG a nebo IgM) v pravidelných intervalech především v intravenózní nebo subkutánní formě, v lehčích případech je možno využít i intramuskulárních preparátů. Nárazově je možno těchto přípravků použít i k jednorázovému pasivnímu posílení obranné reakce při těžkých infekcích nebo při iniciálních příznacích infekce, či k doléčení infekcí hlavně bakteriálních, ale i virových. Léčba intravenózními a subkutánními imunoglobuliny je vázána na specializovaná centra.

Transfer faktory – homogenizované leukocytární dialyzáty lidské (Immodin) nebo vepřové (Imunor) se používají u stavů s laboratorně prokázanou poruchou buněčné imunity (snížené zastoupení leukocytů, lymfocytů či jednotlivých lymfocytárních subpopulací) s klinickými projevy závažných nebo opakovaných infekcí hlavně virových a mykotických. Prostřednictvím leukocytárních dialyzátů dodáváme do těla příjemce jednak potřebný „stavební materiál“ k produkci nových leukocytárních elementů, k jejichž destrukci došlo při obranném zánětu (zde je možno hovořit o substitučním či imunonormalizačním efektu), ale v sekvencích aminokyselin destrukovaných leukocytů zdravých dárců se na příjemce přenášejí i některé aktivity imunologické paměti – přenos specifické buňkami zprostředkované imunity (zde pak můžeme

hovořit o imunomodulačním či imunostimulačním efektu podle kterého tyto přípravky dostaly název – přenosové faktory). Léčba Transfer faktory je vázána na specialisty.

Imunostimulační léčba

Jedná se o podání látek, u kterých je doložen stimulační vliv na imunokompetentní buňky, což se v důsledku projeví zvýšenou tvorbou a dozráváním těchto buněk, jejich zvýšenou funkční aktivitou nebo zvýšenou produkcí jejich humorálních produktů. Je možno k nim řadit již výše zmíněné transfer faktory, očkování živými, ale i oslabenými, usmrcenými a/nebo subjednotkovými vakcínami. V této skupině látek bude zřejmě budoucnost patřit specifickým stimulačním faktorům jako jsou **interleukiny a faktory**

stimulující kolonie, z nichž se již nyní používají na specializovaných pracovištích erythropoetin, G-CSF (faktor stimulující tvorbu kolonií granulocytů) a GM-CSF (faktor stimulující tvorbu kolonií granulocytů a monocytů) u těžkých granulocytopenií nebo interleukin IL-2 ke stimulaci LAK buněk k lokální léčbě. V běžné klinické praxi se k imunostimulaci používají hlavně isoprinosin, komerční bakteriální imunomodulátory a individuálně vyráběné autovakcíny a stockvakcíny.

Isoprinosin (methizoprinol) je již mnoho let používán hlavně u virových infekcí s těžším nebo recidivujícím průběhem u pacientů s laboratorními známkami buněčného imunodeficitu. Jeho účinek je komplexnější, působí jednak protivirově (inhibuje replikaci některých virů – hlavně herpetických, ale i respiračních virů), jednak imu-

nostimulačně (indukuje dozrávání a diferenciaci lymfocytů, indukuje produkci interferonu). Jeho stimulační vliv na lymfocyty T je nejvýraznější na počátku léčby, při dlouhodobém podávání se snižuje. Při jeho podávání je potřebné upozornit pacienty na současný dostatečný přísun tekutin, protože methisoprinol se metabolizuje na kyselinu močovou, která při nedostatečném příjmu tekutin může vyvolávat hyperurikemii. V dlouhodobějším preventivním podávání však nebyl prokázán protektivní vliv methisoprinolu na četnost či závažnost infekcí horních dýchacích cest.

Léčba přípravky z mikroorganismů

K těmto přípravkům můžeme zařadit různé opracované extrakty mikroorganismů s různým zastoupením jednotlivých bakteriálních kmenů nebo kvasinek. Dále zde můžeme řadit některé součásti těl mikroorganismů (např. glukany), můžeme zde řadit i probiotické kultury.

Komerční bakteriální imunomodulátory.

V naší klinické praxi má velkou tradici používání bakteriálních imunomodulátorů – dříve označovaných jako bakteriální vakcíny. V současné době je již lokální výroba stockvakcín a autovakcín výrazně redukována značným roz-

šířením zahraničních perorálních bakteriálních imunomodulátorů (Broncho-Vaxom, Luivac, Ribomunyl), kterým se opět jen lokálně snaží konkurovat přípravky naší provenience (autovakcíny či stockvakcíny vyráběné individuálně mikrobiologickými laboratořemi oprávněnými k jejich výrobě) a v poslední době i některé v tuzemsku vyráběné potravinové doplňky (GS Imunostim, Urivac, Candivac, Acnevac, Dentivac, Olimunovac). Jedná se vesměs o bakteriální lyzáty s různým zastoupením těch bakteriálních kmenů, které se nejčastěji podílejí na infekcích dýchacích nebo močových cest, kůže, dutiny ústní či gynekologických zánětů. U všech těchto preparátů se jedná hlavně zprvu o nespecifický a při dlouhodobější aplikaci i o specifický, značně komplexní účinek na imunitní systém.

Bakteriální antigeny jsou zcela přirozenými zevními antigeny, které působí na lidský organizmus, jsou rozpoznávány a imunitní systém dovede vůči nim vytvářet obrannou reakci. Stejným způsobem jako přirozené bakteriální antigeny se uplatňují i bakteriální imunomodulátory, které svým účinkem mohou vyvolat jednak aktivaci nespecifických imunitních mechanismů (zvýšená produkce lysozymu, hleny, sekrečního IgA,

aktivace fagocytózy a nitrobuněčného zabíjení fagocytujících buněk, NK-buněk, tvorba interferonů, defenzinů), ale při dlouhodobějším působení mohou vyvolat specifickou imunitní reakci (vznik specifických protilátek nebo specifických cytotoxických lymfocytů). V první fázi podávání (hodiny–dny) se uplatňují především nespecifické mechanismy. Specifické mechanismy se zřejmě uplatňují až při dlouhodobějším působení později (týdny–měsíce). Při kvantitativně velkém antigenním podnětu nebo v případě snížené kapacity imunokompetentních buněk může podání bakteriálních imunomodulátorů vyvolat neodpovídavost – anergii imunokompetentních buněk.

Autovakcíny a stockvakcíny jsou imunostimulační přípravky vyrobené buď z patogenních kmenů vypěstovaných (ze střeva nosohltanu, tonsil, laryngálního výtěru, vaginálního střeva, moči apod.) přímo od konkrétního pacienta (autovakcína) nebo ze směsi epidemiologicky aktuálních kmenů různých pacientů (stockvakcíny) vyrobené mikrobiologickými laboratořemi s oprávněním jejich přípravy na žádost specialisty (alergologa/imunologa, ORL specialisty, urologa, gynekologa apod.). Účinnou substancí je mikrobiální antigenní komplex z usmrcených

mikroorganismů (bakterie, kvasinky) připravený k perorálnímu nebo injekčnímu použití pod dohledem specialisty – alergologa/imunologa. Tyto preparáty se používají již několik desítek let pro jejich dobrý efekt v klinické praxi.

Potravinové doplňky s „imunostimulačním účinkem“

S uvolněním trhu a hlavně s uvolněním reklamy se stále častěji objevují přípravky, které jsou prezentovány jako přípravky na povzbuzení imunity, ale ve skutečnosti mají tyto přípravky oficiální atest jen na svou neškodnost, jako potraviny pro zvláštní výživu, nikoliv na účinnost, jako je běžné u registrovaných léčiv. Neznamená to, že by v některých případech a u některých pacientů nemusely příznivě zapůsobit, zvláště, když se jedná o některé rostlinné extrakty (např. extrakty z echinacey, žen-šenu, egyptského černého kmínu a další), ale rozhodně nelze od těchto přípravků očekávat standardní účinnost u medicínsky přesně definovaných stavů. V poslední době se nejčastěji jako potravinové doplňky s imunomodulačním či imunostimulačním účinkem nabízejí probiotika.

Probiotika

Probiotika jsou živé mikroorganismy, které, jestliže jsou podány v přiměřeném množství, mohou přispívat ke zlepšení zdravotního stavu hostitele. Až dosud bylo omezeno používání probiotik u lidí jen pro profylaxi nebo podpůrnou léčbu chorob, nikoliv pro léčbu samotnou. V prodeji jsou dostupné stovky probiotických produktů i dietních doplňků, které mohou pozitivně ovlivnit zdravotní stav hostitele. Vychází se ze zkušeností, že u tradičních jídel, které obsahují mikrobiální komponenty, jako například kombucha, fermentovaný čaj s příměsí kvasinek a bakterií, kefir, fermentované mléčné produkty, se všeobecně věří, že mají schopnost zmírňovat projevy špatného trávení a mají pozitivní vliv na průběh imunitních reakcí. **Probiotika jsou používána jako potravinové doplňky** u lidí, ale i pro domácí zvířata a na zvířecích farmách. Obrat z prodeje komerčních produktů na celosvětovém trhu se odhaduje na biliony dolarů. Předpokládá se, že pozměňování nebo nahrazování lidské mikroflóry, a tím i ovlivnění imunologické obrany, může být užitečné při léčbě určitých onemocnění. **Zatím neexistuje přesvědčivý důkaz, že by pozměňování mikroflóry u zdravého jedince přinášelo nějaký užitek.**

Závěr

Recidivující infekce jsou častým problémem ambulancí praktických lékařů, ale i specialistů –

hlavně alergologů/imunologů, otorinolaryngologů, urologů, gynekologů, dermatologů. Ne vždy se však jedná o definovanou poruchu imunity, ale většinou jde o nesprávně léčené onemocnění, nedostatečnou rekonvalescenci, podceňování banálních infekcí a další „drobnosti“, které však nesprávným a/nebo nedostatečným řešením přerostou ve „vážný problém“. U těchto stavů je nejdůležitější pátrání po primární příčině potíží, řádné klinické a laboratorní vyšetření, do kterého patří i imunologické vyšetření. **Léčba pak musí být zaměřena na zjištěnou primární příčinu, řádnou rekonvalescenci a při nedostatečném efektu těchto základních postupů pak v rámci komplexní léčby přichází v úvahu i správně načasovaná a správně zvolená imunomodulační léčba.**

Literatura

1. Bartůňková J. Imunodeficiency. Grada Publishing, 2002.
2. Bystroň J. O imunitě. Ostrava: Mirago, 2000.
3. Současné možnosti imunomodulace v praxi. Farmakoterapeutické informace 2004; 12: 3–4, dokončení 2005; 1: 1–3.
4. Seberová E. Topické nazální steroidy. In: Alergologie. Eds Špičák V, Panžner P. Praha: Galén, 2004: 185 s.
5. Sacher RA. Intravenous immunoglobulin nosensu state-ment. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 139–146.
6. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a věda založena na důkazech. Alergie 2003; 5(4): 284–290.

doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Odd. alergologie a klinické imunologie FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
jaromir.bystron@fnol.cz

