

Prevenca recidivujúcich infekcií dýchacích ciest u detí vo svetle súčasnej socioepidemiologickej situácie pri pandémii COVID-19

MUDr. Jaroslava Orosová

Ambulancia klinickej imunológie a alergológie pre deti a dospelých, Bratislava

Pediatr. prax, 2020;21(3):117-120

Recidivujúce infekcie dýchacích ciest (RIDC) patria medzi najčastejšie príčiny chorobnosti v detskom veku. Podľa niektorých zdrojov predstavujú približne 20 % všetkých konzultácií v primárnej sfére a sú príčinou až 75 % celkovej preskripcie antibiotickej (ATB) liečby (1). Efektívna prevencia recidivujúcich respiračných ochorení pomáha znižovať ich následky, ako napr. chronické postihnutie dýchacích ciest, ako aj okamžitý socioekonomický dopad na dieťa i rodiča spôsobený vymaňaním pobytu v kolektívnom zariadení. Počas posledných dvoch mesiacoch boli v Slovenskej republike z dôvodu preventívnych opatrení pri pandémii vírusom SARS-CoV-2 zatvorené všetky detské kolektívne zariadenia vrátane predškolských. V čase písania článku je pravdepodobné, že riadna školská dochádzka bude kompletne obnovená až v novom školskom roku, t. j. v jesenných mesiacoch.

Najčastejšie infekcie horných ciest dýchacích (IHCD) v detskej populácii zahŕňajú nazofaryngitídy, rinosinusitídy, tonzilitídy, laryngitídy a zápal stredného ucha. Sú asociované so signifikantnou morbiditou a majú častý recidivujúci charakter (2). Celkovo predstavujú približne 88 % infekčných ochorení dýchacích ciest (3). V rozvinutých krajinách je prevalencia RIDC u detí do jedného roka okolo 25 %, vo veku od jedna do štyroch 18 % a celkovo trpí na RIDC 6 – 10 % detí do 6. roku života (1, 4). Typická incidencia infektov HDC u inak zdravých detí predstavuje 3 – 4 ochorenia za rok, s možným nárastom na 12 epizód ročne u 10 – 15 % detí (2). Klinicky nastávajú dva vrcholy vzostupu. Obdobie od 6. do 12. mesiaca veku, keď dieťa začína s tvorbou vlastných proti-

látok, a obdobie nástupu do kolektívneho zariadenia, keď dieťa po prvýkrát prichádza do intenzívneho kontaktu s komunitnými patogénmi, od ktorých bolo v domácom prostredí dovtedy čiastočne chránené. Približne 80 % RIDC má vírusovú etiológiu (5), najčastejšie spôsobenú ľudským rinovírusom (HRV), respiračným syncyciálnym vírusom (RSV), adenovírusmi, vírusom chrípky a koronavírusmi. V bakteriálnej etiológii sa najčastejšie uplatňujú *Acinetobacter spp.*, *Ch. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *H. influenza*, *L. pneumophila*, *M. catharralis*, *N. asteroides*, *P. multilocida*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* a *S. maltophilia* (6). Na severnej pologuli sa IHCD vyskytujú vo vyššej miere v jesenných a zimných mesiacoch (3), v praxi však pozorujeme aj druhú vlnu výskytu v skorých jarných mesiacoch.

I keď frekvencia infektov presahujúca normu nie je jednoznačne definovaná, v praxi považujeme za recidivujúci charakter aspoň tri opakované rinitídy, tri faryngitídy alebo tri otitídy v priebehu jedného roka (2). Pri akútnom zápale stredného ucha (AOM) sa za patologickú považuje hranica tri a viac epizód za 6 mesiacov, prípadne štyri a viac epizód za 12 mesiacov (5). Pri chronickej rinosinusitíde (CRS) za recidivujúcu formu považujeme päť a viac epizód za 12 mesiacov (2). Pri chronickej tonzilitíde ide najmenej o päť epizód v 1. roku výskytu chorenia alebo výskyt troch a viac epizód v 3 po sebe nasledujúcich rokoch (2). Infekcie dolných ciest dýchacích (IDCD) predstavujú výrazne menšiu časť RIDC, o to väčšiu pozornosť si však zasluhujú v diferenciálnej diagnostike. Treba mať na pamäti, že IDDC zodpovedajú celosvetovo za 28 % všetkých úmrtí do 5 rokov veku (1).

V detskom veku je náchylnosť na RIDC zväčša spôsobená nedostatočnou zrelosťou imunitného systému u inak zdravých jedincov. K ďalším faktorom patrí vysoká infekčná nálož, malnutícia (napr. hypovitaminóza D), neočkovanie a faktory vonkajšieho prostredia ako fajčenie v domácnosti, nízka dostupnosť zdravotnej starostlivosti, nevhodné bytové podmienky a zhoršená kvalita ovzdušia.

V každom prípade, i keď sa zväčša vyriešia s narastajúcim vekom dieťaťa, predstavujú RIDC výraznú záťaž pre jedinca i jeho okolie. Nadmerná preskripcia ATB liečby vedie k nárastu rezistencie, zatiaľ čo opakované infekty môžu spôsobovať orgánové zmeny, ktoré neskôr povedú k chronickým ochoreniam DC (CRS, poruchy sluchu, astma bronchiale, bronchiectázie, fokálne infekcie...). Zo socioekonomického hľadiska vedú RIDC u dieťaťa k častému vylúčeniu z kolektívu, redukcii zapájania sa do bežných aktivít vrátane športových a častými návštevami zdravotníckych zariadení k emočnej i fyzickej stigmatizácii dieťaťa, ako aj k negatívnemu vplyvu na celkovú kvalitu života blízkych príbuzných (7).

Imunitný systém sa od prenatálneho obdobia kontinuálne vyvíja až do dosiahnutia plnej funkčnosti v období puberty a dospelosti. Ochranu organizmu zabezpečuje pomocou nešpecifickej a špecifickej imunity.

Vrodená (nešpecifická) imunita je charakteristická rýchlou odpoveďou bez pamätevej funkcie. Jej základnými zložkami sú fyzikálne a chemické bariéry, bunky (neutrofily, makrofágy, mastocyty, dendritové bunky, NK bunky) nachádzajúce sa v krvnej aj lymfatickej cirkulácii a tkanivách, krvné proteíny (komplement, mediátory zápalu) a cytokíny (1). Ku kontaktu s patogénom dochádza prevažne

na slizničnej úrovni a koži. Pri prieniku epitelom vzniká rýchla aktivácia nešpecifickej imunity pomocou rozpoznania molekulárnych vzorov nachádzajúcich sa na povrchu patogénnych mikroorganizmov (PAMP – pathogen associated molecular pattern) pomocou receptorov patogénnosti (PRR – pattern recognition receptor). PRR sa tiež nachádzajú v cytoplazme buniek, čo umožňuje rozpoznávanie vírusov (1). Po rozpoznaní patogénu sa spúšťa kaskáda obranných reakcií zahŕňajúca produkciu cytokínov a chemokínov (napr. IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α), ktoré umožnia prísun fagocytov a plazmatických bielkovín do miesta infekcie a syntézu proteínov zápalu. Akútna inflamatórna fáza následne spúšťa fagocytózu, počas ktorej fagocyty (neutrofily, makrofágy) patogény pohlcujú a deštruuju, aktivuje sa komplement, čo umožňuje prezentáciu antigénov (Ag). NK bunky zase pomocou rozpoznávania HLA I znakov zabíjajú bunky infikované intracelulárnymi patogénmi. Všetky tieto mechanizmy vedú k aktivácii získanej (špecifickej) imunity s následnou proliferáciou a diferenciaciou antigén špecifických T- a B-lymfocytov.

Špecifická imunita nastupuje pomalšie v druhej línii a je charakteristická cieľenou odpoveďou na konkrétny antigén po opakovanom kontakte. T- a B-lymfocyty ako jediné bunky so schopnosťou rozpoznávať Ag pomocou veľkého množstva diverzifikovaných receptorov sú schopné imunitnej pamäti. Humorálna imunita sprostredkovaná B-lymfocytmi eliminuje extracelulárne patogény pomocou naviazania protilátok (IgG, IgA, IgM). Bunková imunita pomocou T-lymfocytov umožňuje obranu proti intracelulárnym patogénom za účasti cytokínov. Pri proliferácii a diferenciacii dochádza k tvorbe dlhodobo prežívajúcich pamäťových lymfocytov, ktoré pri sú pri opakovanom stretnutí s patogénom schopné rýchlej odpovede.

V manažmente RIDC je štandardom symptomatická liečba (8), avšak ideálne je RIDC predchádzať liečebnými metódami a režimovými opatreniami. Prvenstvo v ich prevencii nepochybne patrí chrípkovej a pneumokokovej vakcíne. Netreba však zabúdať ani na možnosti imunomodulačnej liečby po-

mocou syntetických, semisyntetických a prírodných imunomodulancií (1).

V poslednej dekáde vzrástol počet aj kvalita štúdií preukazujúcich profylaktický potenciál nešpecifických imunomodulátorov v boji proti IDC a bronchiálnej hyperreaktivite (wheezing)/astme v pediatrickej populácii (9). Súčasťou tejto skupiny sú i perorálne bakteriálne lyzáty, ktoré sa v našej praxi dlhodobo dobre etablovali a umožňujú nešpecifickú podporu vrodenej i získanej zložky imunitného systému.

Bakteriálny lyzáty OM-85 obsahuje lyzáty 21 kmeňov ôsmich druhov a poddruhov baktérií (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae* a *ssp. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes a sanguinis (viridans)*, *Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis*) spôsobujúcich IDC. Po perorálnom podaní sa vstrebáva sliznicou čreva cez Peyerove plaky a aktivuje antigén prezentujúce bunky v lymfatickom tkanive asociovanom s mukózou, čím spúšťa imunitnú kaskádu s následnou produkciou protilátok (10). K stimulácii vrodenej imunitnej odpovede dochádza zvýšením antimikrobiálnych peptidov (AMPs, antigen microbial peptides), cytokínmi mediovaným náborom neutrofilov a pre fagocytózu dôležitým zvýšením počtu NK buniek, monocytov a neutrofilov (2). V získanej imunite OM-85 zvyšuje interakciu medzi T-bunkami a dendritickými bunkami a počty T-cytotoxických lymfocytov s produkciou interferónu γ . Rovnako pozitívne ovplyvňuje syntézu imunoglobulínov, najmä IgG a IgA, a podporuje dozrievanie B-lymfocytov (11).

V početných *in vitro* štúdiách sa dokázalo zvýraznenie vírusovej i bakteriálnej imunity (2) prostredníctvom zvýšenia expresie početných kľúčových mediátorov a buniek. Pri chronických zápalových procesoch sa OM-85 ukázal byť efektívny v tlmení zápalovej odpovede reguláciou prozápalových a protizápalových cytokínov spolu s reguláciou migrácie buniek, čo v konečnom dôsledku prispieva k redukcii chronického poškodenia tkanív (2, 12). Rovnako sa zdá, že pozitívne ovplyvňuje maturáciu imunitného systému korigovaním Th1/Th2 dysbalancie, čo môže

viest k redukcii atopických prejavov vo forme astmy alebo bronchiálnej hyperreaktivity (2, 11).

Početné klinické štúdie zaoberajúce sa za posledné dekády jeho efektívnosťou v praxi potvrdzujú, že OM-85 v porovnaní s placebom signifikantne znižuje respiračnú chorobnosť u detí s RIDC (35 % u všetkých detí, 28 % u detí do 6 rokov veku) (13), redukuje užívanie ATB liečby, skracuje čas rekonvalescencie a znižuje absenciu školskej dochádzky (14), taktiež signifikantne znižuje počet (redukovaný o 38 % u všetkých pacientov a o 41 % u detí do 6 rokov) a trvanie (skratenie času o 45 %) akútnych IDC (15). Zároveň bol v ramene subjektov užívajúcich OM-85 vyšší pomer (57 %) detí bez recidív ochorenia a nižšia spotreba ATB liečby (menej o 44 %) (15). Metaanalýza z roku 2012 zahŕňajúca 852 detí s RIDC preukázala, že OM-85 signifikantne redukoval celkový počet akútnych infektov o 35,9 % (16). Nedávna retrospektívna pozorovacia štúdia na 400 deťoch vo veku 3 – 6 rokov s RIDC preukázala pri podaní pred zimným obdobím v porovnaní s placebom bezpečnosť a efektívnosť v redukcii rizika nových epizód IDC. Navyše, zopakovanie liečby v nasledujúcom roku môže byť užitočné v prevencii najmä pri RIDC v nižších vekových skupinách, v ktorých maturácia imunitného systému vyžaduje dlhšie časové obdobie (16).

OM-85 je v Slovenskej republike dostupný pre pediatrickú populáciu od veku 6 mesiacov vo forme perorálnych tabliet a prášku. Štandardné podávanie v preventívnej dávke spočíva v užívaní 10 dní počas 3 po sebe nasledujúcich mesiacov. Prípravok je všeobecne dobre tolerovaný. Nie je viazaný preskripcnými ani indikačnými obmedzeniami.

Súčasná socioepidemiologická situácia spôsobená pandémiou vírusu SARS-CoV-2 spôsobí, že deti sa pravdepodobne v novom školskom roku vrátia do kolektívu po mesiacoch sociálnej izolácie, pri ktorej v rámci preventívnych opatrení neboli (alebo boli vo veľmi redukovanej miere) exponované ani iným bežným komunitným patogénom. Dlhšia absencia expozície už sama o sebe môže viesť k zvýšenej vnímavosti na infekcie. Tento stav bude navyše v tom čase potencionovaný počínajúcou sezónou vyš-

šieho výskytu respiračných ochorení. V skupine detí so zvýšeným rizikom alebo anamnézou RIDC je vhodné myslieť na prevenciu očkováním sezónnou chrípkovou vakcínou a už koncom letných mesiacov začať nešpecifickú imunomoduláciu, v ktorej sú bakteriálne lyzáty vhodnou voľbou.

Literatúra

1. Jeseňák M, Rennerová Z, Bánovčin P, et al. Recidivujúce infekcie dýchacích ciest a imunomodulácia u detí. *Mladá Fronta*, a. s. 2012.
2. Marengo R, Ortega Martell JA, Esposito S. Paediatric Recurrent Ear, Nose and Throat Infections and Complications: Can We Do More? *Infect Dis Ther*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00289-3>.
3. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga butrón JL. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clin Otolaryngol*. 2019;44(4):502-510.
4. Schaad UB, et al. The management of recurrent respiratory tract infections in children. *Eur Infect Dis*. 2012;6(2):111-5.
5. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):e31039.
6. De Benedetto F, Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):33. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-8-33>.
7. Jiang S, Sun L, Wang B, Yang X, Shang L, Zhang Y. Health-related quality of life among children with recurrent respiratory tract infections in Xi'an China. *PLoS One*. 2013;8(2):e56945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056945>. (Epub 2013 Feb 25).
8. Campbell H. Acute respiratory infection: a global challenge. *Arch Dis Child*. 1995;73(4):281-3.
9. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198-209. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000433>.
10. Dang AT, Pasquali C, Ludigs K, Guarda G. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity. *Sci Rep*. 2017;7:43844. <https://doi.org/10.1038/srep43844>.
11. Pfefferle PI, Prescott SL, Kopp M. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1453-63.
12. Dang AT, Pasquali C, Ludigs K, Guarda G. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity. *Sci Rep*. 2017;7:43844. <https://doi.org/10.1038/srep43844>.
13. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6:5-12.
14. Esposito S, Marchisio P, Prada E, et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccines*. 2014;32:2546-52. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.055> (Epub 2014 Mar 26).
15. Razi CH, Harmancı K, Abacı A, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):763-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.038>.
16. Esposito S, Bianchini S, Polinori I, Principi N. Impact of OM-85 given during two consecutive years to children with a history of recurrent respiratory tract infections: a retrospective study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(6):E1065. <https://doi.org/10.3390/ijerph16061065>.

MUDr. Jaroslava Orosová

Ambulancia klinickej imunológie a alergológie pre deti a dospelých
Bajkalská 18/A, 821 04 Bratislava
jocia.ambulancia@gmail.com