

Astma a virové infekce v dětském věku

MUDr. Jarmila Turzíková

Dětské oddělení FN Na Bulovce, Praha

Respirační virové infekce jsou velmi častými vyvolavateli exacerbace průduškového astmatu u dětí i dospělých. Podle současných poznatků je zřejmé, že astmatici mají nedostatečnou obranu vůči respiračním virovým infekcím. Astmatik reaguje na respirační virovou infekci podobně jako na kontakt s alergenem. V léčbě akutních virových exacerbací astmatu se uplatňuje zejména včasné nasazení kortikosteroidů v systémovém podání a bronchodilatační léčba. V prevenci virových exacerbací hrají primární roli inhalační kortikosteroidy a antileukotrieny.

Klíčová slova: průduškové astma, respirační virová infekce, kortikosteroidy, beta2-agonisté, antileukotrieny.

Asthma and respiratory virus infections in childhood

Respiratory virus infections play a significant role in producing acute exacerbations of asthma in children and adults. It was shown that in asthma patients there is insufficient immunologic reaction against respiratory virus infection. Asthma patient is in case of viral infection reacting similarly as in contact with allergen. In the treatment of acute virus induced asthma exacerbation should be early used systemic glucocorticosteroids and bronchodilators, in prevention of virus induced asthma exacerbation play the most important role inhaled glucocorticosteroids and antileukotriens.

Key words: asthma bronchiale, respiratory virus infection, glucocorticosteroids, beta2-agonists, antileukotriens.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(2): 78–80

Úvod

Vztahu virové infekce k průduškovému astmatu je věnována v posledních letech velká pozornost. Bylo prokázáno, že virové infekce jsou vůbec nejčastější příčinou exacerbací astmatu. K těmto poznatkům přispěly nové metodiky identifikace virové infekce (zejména genetická metoda PCR). V dětském věku tvoří astma vyvolané virovou infekcí zvláštní podskupinu (fenotyp) dětského astmatu.

Nejčastějšími vyvolavateli exacerbace astmatu jsou rinoviry (RV), méně často respirační syncytiální virus (RSV), parainfluenza, influenza, metapneumovirus a další. Je zřejmé, že působení virů zhoršuje současná expozice alergenům a nepříznivé vlivy prostředí (výfukové plyny, kouření, ozón apod.), pokud se tyto faktory kumulují, zvyšuje se riziko hospitalizace nemocného.

Diskutuje se také možnost ovlivnění přirozeného průběhu choroby virovou infekcí, tato oblast je ale zatím velmi nejasná. Někteří autoři popisují vztah RSV bronchiolitidy v kojeneckém věku k následnému rozvoji astmatu (1). Podle jiných autorů je pravděpodobné, že bronchiolitida je u těchto pacientů již prvním projevem tohoto onemocnění (2). Do dvou let věku se totiž s RSV infekcí setká prakticky 100% dětské populace a obvykle onemocnění proběhne jako běžné nachlazení a bez dalších následků. Bronchiolitidou ale onemocní jen malá část dětské populace (obrázek 1), k jejímu rozvoji je nutná přítomnost predispozičních faktorů (genetické faktory, nezra-

lost imunity, dýchacích cest apod.). U astmatiků bylo v nedávné době zjištěno, že mají geneticky podmíněnou nedostatečnou obranu k virovým infekcím. Stejně je tomu u novorozenců, ti mají v důsledku nezralosti imunitního systému sníženou tvorbu interferonu gama v důsledku snížené funkce pomahačských Th1 lymfocytů (T-helper1) a reagují na virovou infekci převážně imunitní odpovědí zprostředkovanou pomahačskými Th2 lymfocyty (T-helper 2). Opakovaný kontakt s patogeny navodí dozrání imunity, kolem 5. roku reaguje zdravé dítě již převahou Th1 odpovědi, která vede k rychlé eradikaci viru, často virové onemocnění proběhne téměř bez příznaků. U astmatiků z důvodů genetické predispozice přetrvává tendence k Th2 odpovědi na virovou infekci (snížená tvorba interferonu gama T lymfocytů, zvýšená tvorba IL-4 a IL-5 apod.) i v pozdějším věku (3). To má za následek opožděnou eradikaci viru, poškození epitelu, přetrvávající eozinofilii a amplifikaci alergického zánětu (graf 1). Virové onemocnění má pak závažnější průběh, obvykle jsou postiženy i dolní cesty dýchací. Ukazuje se, že v nedostatečné imunitní odpovědi na virovou infekci se může projevit i polymorfismus receptorů, které rozeznávají infekční agens, zejména polymorfismus tzv. Toll-like receptorů – TLR (4).

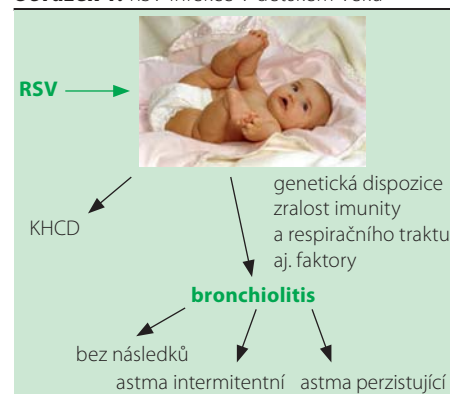
Respirační virové infekce a exacerbace astmatu

Exacerbace astmatu vyvolaná virovou infekcí se klinicky obvykle projevuje jako febrilní

stav s expirační dušností a dráždivým kašlem. Většinou bývají přítomny i příznaky infekce horních cest dýchacích. Poslechový náález je obvykle charakteristický – pískoty, vrzoty, prodloužený výdech. Občas však průběh nemusí být typický, není výjimkou, že na plicích nacházíme vlhké fenomény až krepitace, jednostranně oslabené dýchání apod. Rentgenový náález bývá normální, někdy mohou být přítomny známky hyperinflace. Zánětlivé parametry (CRP, KO + dif. FW) nebývají výrazně zvýšeny.

Exacerbace astmatu jsou vyvolány virovou infekcí velmi často, v dětském věku až v 85%. Nejčastějšími původci exacerbace jsou **rinoviry, které vyvolávají přes dvě třetiny exacerbací astmatu (5)**, často se v patogenetice onemocnění uplatňuje kombinace více virů současně. Tabulka 1 ukazuje nejčastější původce exacerbace astmatu.

Obrázek 1. RSV infekce v dětském věku



Rinovirová infekce probíhá u zdravých lidí obvykle jako velmi lehké onemocnění, postihující pouze horní cesty dýchací. U astmatiků se předpokládá, že exacerbaci onemocnění vyvolávají převážně rinoviry proto, že receptory pro většinu rinovirů jsou adhezivní molekuly **ICAM-1**, které jsou u astmatiků v důsledku chronických zánětlivých změn exprimovány na epitelálních buňkách dýchacích cest ve zvýšené míře.

Buňky infikovaného epitelu a další buňky, které se uplatňují v imunologické odpovědi na virovou infekci, tvoří řadu zánětlivých mediátorů. Protože **Th 1 odpověď je u astmatiků alterována** (6), dochází při virové infekci ke snížené tvorbě INF gama (T lymfocyty, NK buňkami i CD8 cytotoxickými T lymfocyty), **je akcentována odpověď typu Th2** – místo INF gama tyto buňky tvoří ve zvýšené míře **interleukin 5 a interleukin 4 (IL-5 a IL-4)**. Následkem toho dochází k infiltraci tkáně **eozinofily** (chemotaktické působení IL-5) a k tvorbě **specifických protivirových IgE protilátek** (IL-4 stimuluje B lymfocyty k produkci IgE). U astmatiků se při virové infekci ve výrazně větší míře než u zdravých tvoří další mediátory, zejména **leukotrieny a histamin**, podobně jako při kontaktu s alergenem. Leukotrieny se mimo jiné podílejí na bronchospazmu a také chemotakticky přitahují do místa zánětu eozinofilní granulocyty.

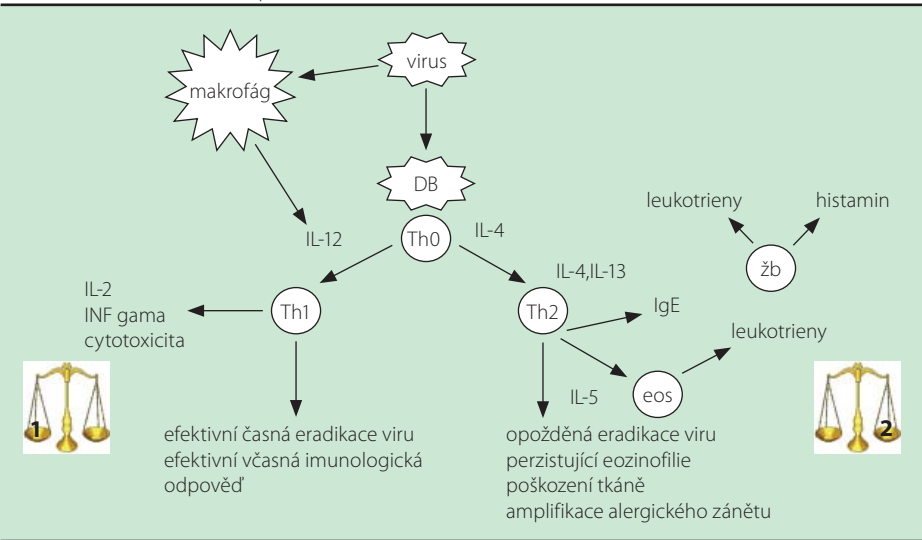
U astmatika dochází k patologické imunitní odpovědi na virovou infekci, která je podobná imunitní odpovědi na alergen u precitlivělého jedince.

Při virové infekci se tvoří řada dalších mediátorů, významný je např. **interleukin 8 (IL-8)**, který chemotakticky přitahuje do místa zánětu **neutrofilly**, ty hrají významnou roli v poškození tkáně a v její remodelaci.

Při virové infekci a několik týdnů po ní dochází ke **zvýšení bronchiální reaktivity** i u zdravých jedinců, které u astmatiků přetrvává déle a je více vyjádřeno (tabulka 2). Podílí se na tom snížení tonu sympatiku (snížená funkce beta2receptoru), zvýšení tonu parasympatiku (inhibice autoregulačního M2 receptoru), snížené odbourávání neurokininů a substance

Tabulka 2. Vliv virové infekce na bronchiální reaktivitu	
■ snížená funkce beta2 receptorů	
■ inhibice autoregulačního receptoru M2	
■ snížená tvorba neutrální endopeptidázy	
■ poškození epitelu : obnažení nervových zakončení	
↓	
zvýšená bronchiální reaktivita	

Graf 1. Th1/Th2 rovnováha při virové infekci



Tabulka 1. Respirační viry a symptomatologie onemocnění

Virus	KHCD	AB exac.	pneumonie	bronchiolitis
RV	+++	+++	+/-	+
Coronavirus	++	++		
Influenza	+	+	++	+
Parainfluenza	+	+	+/-	+
RSV	+	+	+	+++
Adenovirus	+	+	++	+
Metapneumovirus	+	+	+	++

P (snížená tvorba neutrální endopeptidázy) a obnažení nervových receptorů způsobené virovou infekcí.

Terapie a prevence virových exacerbací astmatu

Léčba a prevence exacerbací způsobených virovou infekcí se zásadně neliší od léčby a prevence exacerbací astmatu jiného původu (např. po expozici alergenům), protože se při ní uplatňují podobné mechanismy. Ve všech věkových kategoriích je léčba založena především na farmakologickém ovlivnění alergického zánětu a bronchokonstrikce.

Léčba akutní exacerbace

V léčbě akutní exacerbace se osvědčily nejlépe **perorální kortikosteroidy (7), pokud byly nasazeny včas a v dostatečné dávce (1–2 mg/kg/den)**. Pokud byli těmito léky vybaveni rodiče a byli dobře instruováni, jak zahájit domácí léčbu exacerbace, došlo k efektivnímu snížení závažnosti exacerbací a k počtu hospitalizací u malých dětí. Léčit již rozvíjející se exacerbaci astmatu pouze zvýšením inhalačních kortikosteroidů se nedoporučuje, ale při prvních známkách virové infekce, jako je zvýšená teplota,

rýma apod., je vhodné zvýšit dávku IKS (nejméně 4x). Jako úlevovou léčbu podáváme **inhalační beta2 mimetika** nejlépe ve formě dávkovaného aerosolu a nástavce, jak je obvyklé doporučení v dostatečné dávce (0,2–0,4 mg salbutamolu). Tuto dávku můžeme při těžších stavech zvýšit (maximálně podáváme 6–10 vdechů salbutamolu) a podle stavu opakovat, zpočátku v intervalech 15–20minutových, později interval prodlužujeme dle stavu nemocného.

V minulosti se objevily údaje o možnosti využití antileukotrienů v i. v. formě při léčbě akutní exacerbace astmatu (8). Při podávání montelukastu i. v. u 194 dospělých pacientů došlo ke zlepšení FEV1 o 14,8%, zatímco u placebo jen o 3,6% (<0,007). Přidání montelukastu v tabletě k p. o. kortikosterodiům při akutní exacerbaci astmatu mělo také dobrý efekt, ale nebyl statisticky významný proti placebo. Zatím se ale antileukotrieny v léčbě akutní exacerbace astmatu běžně nevyužívají.

Do spektra léků využívaných v léčbě virové exacerbace astmatu nepatří antibiotika, která bývají často zbytečně nasazována. Astmatik by neměl mít v akutním stavu mukolytika a sedativa, tyto léky mohou průběh onemocnění zhoršovat.

Tabulka 3. Preventivní léčba astmatu u dětí 6 měsíců – 5 let s perzistujícím AB (upraveno podle 9)

budesonid 200 µg/montelukast 4 mg
↓ není kontrola
budesonid 400 µg/budesonid 200 µg + montelukast 4 mg
↓ není kontrola
budesonid 800 µg/budesonid 400 µg + montelukast 4 mg
↓ není kontrola
+ LABA
↓ není kontrola
+ teofylin, orální steroidy

Léčba preventivní

Cílem preventivní léčby je dosáhnout co nejlepší kompenzace onemocnění, to znamená dostat astma tzv. „pod kontrolu“. Základem preventivní léčby astmatu je léčba protizánětlivá. Pacient by neměl mít ideálně žádné symptomy, neměl by prakticky vůbec užívat záchrannou léčbu, jeho aktivity by neměly být omezovány. Nemělo by docházet k exacerbacím onemocnění a k hospitalizacím pro toto onemocnění. Dlouhodobou preventivní léčbu bychom měli nasadit u každého pacienta, který má astmatické potíže více než 1x do týdne, nebo má potíže v noci více než 2x v měsíci či pravidelně při větší fyzické zátěži. Preventivní léčbu nasazujeme také v případě, že pacient trpí častějšími exacerbacemi při virové infekci (3x do roka a více) nebo má méně časté, ale těžší exacerbace.

V prevenci virových exacerbací astmatu u dětí do 5 let (9) se uplatňují nejlépe *inhalační kortikosteroidy nebo antileukotrieny*, popřípadě oba tyto léky podávané v kombinaci. Obvykle začínáme nízkou dávkou inhalačního kortikosteroidu ekvivalentní dávkou budesonidu 200 µg nebo montelukastem. Pokud není efekt léčby dostatečný, je třeba dávku IKS (inhalačních kortikosteroidů) zvýšit nebo oba léky kombinovat (tabulka 3). U dětských astmatiků léčených IKS a/ nebo antileukotrieny měly exacerbace astmatu v průběhu epidemie RV signifikantně lehčí průběh než u dětí bez preventivní léčby (10). Studie PREVIA (Prevention of Viral-Induced Asthma) prokázala u 549 dětí 2–5letých s intermitentním

astmatem léčených montelukastem 4 mg nebo 5 mg oproti placebo (11) snížení počtu exacerbací o 32 % (p < 0,001). U větších dětí a dospělých s těžšími formami astmatu navíc připadá také možnost kombinace inhalačních kortikosteroidů s *dlouhodobě působícími beta2 agonisty* (formoterol, salmeterol). *Očkování* je dostupné jen pro virus influenzy, výsledky nejsou zatím přesvědčivé, zejména u dětí (12). Pro rinoviry, kterých je 102 sérotypů, očkování nepřichází v úvahu, u RSV byl prokázán spíše negativní efekt očkování. V začátku onemocnění influenzy byl zkoušen u dětských astmatiků ve věku 6–12 let oseltamivir (13), autoři prokázali pozitivní vliv na počet exacerbací, závažnost symptomů a plicní funkce u těchto pacientů při vysoké bezpečnosti tohoto *virostatika*.

Závěr

Vztah virových infekcí k astmatu je komplexní a složitý. Na otázky vztahu virové infekce k rozvoji astmatu v současné době neznáme jednoznačnou odpověď (14). Jisté je, že virové infekce jsou jednou z nejčastějších příčin exacerbací astmatu zejména v dětském věku. Důležité je, aby pacient, popřípadě u dětí jeho rodič, byl srozumitelně informován o podstatě onemocnění, aby byl na exacerbaci připraven, měl v ruce písemný plán léčby, kterou může sám aplikovat při zhoršení stavu, a věděl, kdy má vyhledat lékaře.

Správně indikovanou a účinnou prevencí a včasnou a dostatečnou léčbou akutních exa-

cerbací lze do určité míry předejít rozvoji remodelačních změn bronchiální sliznice a zabránit v mnoha případech hospitalizaci pacienta.

Literatura

1. Sigurs N, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161(5): 1501–1507.
2. Mallia P, Johnston SL. Respiratory viruses: do they protect from or induce asthma? *Allergy* 2002; 57: 1118–1129.
3. Message SD, Johnston SL. The immunology of virus infection in asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 1013–1025.
4. Moller-Larsen S, et al. Association analysis identifies TLR7 and TLR8 as novel risk genes in asthma and related disorders. *Thorax* 2008; 63: 1064–1069.
5. Sykes A, et al. Etiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 685–688.
6. Johnston SL. Innate immunity in pathogenesis of virus-induced asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 267–270.
7. Rachelefsky G. Treating exacerbations of asthma in children: the role of systemic corticosteroids. *Pediatrics* 2003; 112(2): 382–397.
8. Camargo CA, et al. A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 167: 523–528.
9. Bacharier LB, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63(1): 5–34.
10. Johnston NW, et al. The September epidemic of asthma exacerbation in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(1): 132–138.
11. Bisgaard H, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2-to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 15, 171(4): 315–322.
12. Bueving HJ, et al. Influenza vaccination in children with asthma. *Am J Resp Crit Care Med*. 2004; 15, 169(4): 488–493.
13. Johnston SL, et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(3): 225–232.
14. Bartlett NW, et al. Genetics and epidemiology: asthma and infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(5): 395–400.

MUDr. Jarmila Turzíkova
Dětské oddělení FN Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
turzikova@centrum.cz

