

jednotlivých subtypov monocytov odzrkadľuje zvýšený podiel monocytov (neklasické, intermediárne), ktoré sú asociované s onkologickými ochoreniami, septickými stavmi a tendenciou k hyperinflamácii (zvýšená úroveň respiračného vzplanutia) (24).

Variabilné zmeny vo funkčnej kompetencii boli dokázané aj pri NK bunkách. NK bunky plnia v organizme rozličné efektorové (NK bunkami sprostredkovaná lýza cieľových buniek) a regulačné funkcie. Zásadná a definujúca je schopnosť vykonávať imunitný dozor prostredníctvom rozpoznávania a eliminácie nefunkčných, neoplasticky transformovaných, infekčne napadnutých či poškodených buniek. Niektoré vedecké štúdie potvrdili zvýšený absolútny počet NK buniek u detí s DS oproti deťom z kontrolných skupín v rôznych vekových kategóriách (25, 26). I keď bolo dokázané vyššie percentuálne zastúpenie NK pri DS, ich cytotoxické a cytolytické možnosti sú zredukované, čo podporuje koncept imunitnej dysregulácie (27).

Komplement predstavuje ďalšiu koncepcie a funkčne nenahraditeľnú humorálnu zložku nešpecifickej imunity. Pečeň syntetizuje preformované zložky komplementu (proteíny C1–C9) a ďalšie inhibítory a aktívatory. Po adekvátnej stimulácii dochádza ku kaskádovitej aktivácii jednotlivých častí komplementu podobne ako pri koagulačnom systéme. Ústredné funkčné zložky komplementu sa podieľajú na opsonizácii patogénov a chemotaxii makrofágov (markantné zapojenie v procese fagocytózy). Terminálne produkty aktivácie formujú membrány atakujúci komplex pôsobiaci priamo cytotoxicky prostredníctvom navodenia lýzy atakovaných buniek. Inhibičný faktor H, tiež syntetizovaný v pečeni bráni štiepeniu ústrednej C3 zložky na fragment C3b (alternatívna cesta aktivácia komplementu). Týmto regulačným prostriedkom zabraňuje nadmernej a nepriemeranej spontánnej aktivácii imunitného systému. Genetické zmeny na 21. chromozóme pri DS rezultujú vo zvýšenej expresii určitých génov a úsekov mikroRNA (malé nekódujúce molekuly RNA ovplyvňujúce posttranskripčné mechanizmy expresie génov). To negatívnu spätnou väzbou spôsobuje zníženie produkciu inhibičného faktora H, čo čiastočne vysvetľuje asociáciu DS so zvýše-

nou zápalovou aktivitou a autoimunitnými ochoreniami (28, 29).

Mimoriadnu dôležitosť pri rozpoznávaní cudzorodých štruktúr majú toll-like receptory (TLR). Svojím postavením patria na rozmedzie vrodenej a získanej imunity, kde vytvárajú integrálne prepojenia. Rozoznávajú celé rady typických, zväčša evolučne silne zakonzervovaných molekulárnych štruktúr mikroorganizmov (napr. lipopolysacharidy: TLR4, lipoproteíny: TLR2) alebo vírusových častíc nukleových kyselín (napr. TLR3, TLR7, TLR8). Výsledkom aktivácie TLR je indukcia intracelulárnych signálnych kaskád s tvorbou prozápalových cytokínov a chemokínov, ktoré zabezpečujú zapojenie a koordináciu ďalších imunocytov v spoločnej imunitnej odpovedi. TLR2 a TLR4 sú dôležité v iniciálnej obranyschopnosti proti grampozitívnym (TLR2) a gramnegatívnym (TLR4) baktériám (30). Narušená aktivita a expresia TLR2 a TLR4 na povrchu efektorových imunocytov (neutrofilov, monocytov) bola dokázaná u detí DS (31). Dôsledkom uvedených dysbalancií je ochromenie homeostázy imunitných interakcií s predispozíciou na zvýšenú náchylnosť na závažnejšie a invazívne infekcie fakultatívne patogénnymi mikróbmi (*Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus*) pri DS. K pridruženým abnormalitám spomínaných funkčných odchýlok radíme aj zvýšený stupeň zápalového stavu organizmu (tendencia k „prestrelenej“ imunitnej odpovedi na antigén/superantigén s rozvojom cytokínovej búrky a septického šoku) a autoreaktivitu imunity.

Špecifiká manažmentu detí s DS (respiračné infekcie, vakcinácia a prostriedky imunomodulácie)

Dojčatá a batolátá s DS sú vo všeobecnosti vysokorizikovou skupinou pre rekurentné, protrahované a komplikované respiračné infekcie s možnými vážnymi následkami, prihliadnuc na pridružené komorbidity. Špecificky pre zvýšenú vnímavosť na komplikované a protrahované RSV infekcie (bronchitídy, bronchiolitídy a pneumónie) je po splnení indikačných obmedzení u detí s DS vhodná pasívna imunizácia monoklonálnou protilátkou palivizumab (32). Prevencia RSV infekcie predstavuje veľký benefit vzhľadom na 6- až 8-násobne vyššie riziko hospitalizácie oproti

detskej populácii bez DS. Táto forma prevencie je vysokoúčinná vzhľadom na preukázanú signifikantnú redukciu vzniku ochorenia s následnou potrebou hospitalizácie o 55–72% (33). Na Slovensku a v Česku sú terapeutické indikácie pre RSV profylaxiu totožné a koncipované pre špecifikované rizikové skupiny detí s prematuritou, bronchopulmonálnou dyspláziou alebo hemodynamicky závažnými vrodenými srdcovými ochoreniami (SPC – Synagis®, www.sukl.sk & www.sukl.cz). Vo svete nie sú názory odbornej verejnosti na otázku paušálnej aplikácie RSV profylaxie u predmetných detí jednotné. Napríklad všetky deti v Japonsku s DS od roku 2013 majú plne hrazenú aplikáciu palivizumabu v rámci zdravotného poistenia. Retrospektívnou analýzou klinických prípadov sa kolektív autorov z Japonska dopracoval k záverom, že aj u menej rizikových detí s DS (ktoré by nespĺnili indikačné obmedzenia v Česku alebo na Slovensku) bola táto forma imunizácie prospešná s ohľadom na zníženie rizika hospitalizácie (34).

K ďalším odporúčaniam pri znížení rizika preventabilných ochorení patria okrem štandardných očkovaní v národných imunizačných programoch aj každoročná vakcinácia proti chrípke od 6 mesiacov veku, preočkovanie 23-valentnou polysacharidovou vakcínou proti pneumokokom od veku 2 rokov a zväženie vakcinácie proti A, C, W, Y sérotypom meningokokov (35). Keď sa vezme do úvahy nedostatočné navodenie dlhodobej obranyschopnosti pre zníženie imunogenicity vakcín v imunodysfunkčnom teréne DS, sú potrebné posilňovacie dávky vakcín. S ohľadom na opísané imunodysregulačné aspekty pri DS s tendenciou nadmernej zápalovej aktivity a dominancie prozápalových cytokínov pri neprimeranej imunitnej odpovedi sú títo pacienti vo vysokom riziku závažného priebehu COVID-19 a hospitalizácie pri tomto ochorení (v akútnej fáze ochorenia cytokínová búrka s rozvratom funkčnej integrity organizmu, predispozícia na dlhotrvajúce postakútne následky ochorenia). Preto by mali byť tieto deti očkované proti novému typu koronavírusu SARS-CoV-2 (36). Očkovanie je pre jedincov s DS podľa záverov recentnej populačnej analýzy z USA bezpečné, dobre tolerované a efektívne (37).