

Recidivujúce infekty

(Nové fakty a nové možnosti liečby)

J. Hromec (Trnava)

J. P. Guggenbichler (Erlangen)

september 2009

ÚVOD I.

1. Povrchy ľudského organizmu (koža, sliznice) sú neustále osídľované (kolonizované) množstvom mikroorganizmov (baktérie, vírusy, pliesne,...).
2. Väčšinou sa jedná o nepatogénne alebo fakultatívne patogénne mikroorganizmy.
3. Naš imunitný systém musí jednak rozpoznať a eliminovať patogénne a fakultatívne patogénne Mi, jednak tolerovať nepatogénne Mi.

ÚVOD II.

1. Dlhé roky platilo, že koža a sliznice pôsobia „len“ ako fyzikálne bariéry a dokážu sa brániť infekciám prostredníctvom ťažkoprekonateľnej vrstvy z lipidov, hlienu a epitelu ako aj mechanickými čistiacimi funkciami ako je mukociliárna clearance, pohyb cilií, pohyb sekrétu a správne prevzdušnenie povrchovej vrstvy hlienu...
2. Napriek tomu je zaujímavé, že Mi na povrchu slizníc (napr. respiračného traktu) napriek optimálnym podmienkam pre rast (vlhkosť, teplo, glukóza, bielkoviny, elektrolyty,...) zostávajú takmer v konšt. množstve.
3. Napr. infekcie zdravej kože sú veľmi zriedkavé.

ÚVOD III.

1. Z uvedeného jasne vyplýva, že koža a sliznice musia disponovať (okrem fyzikálnych bariér) aj nejakým chemickým obranným systémom, ktorý kontroluje kolonizáciu Mi ako kvalitatívne tak aj kvantitatívne.
2. Táto obranyschopnosť viazaná na sliznice sa označuje ako slizničná imunita. Vzhľadom k tomu, že systém je vytvorený (existuje) už u novorodencov hovoríme o vrodenej obranyschopnosti (angloamer. lit. – innate immunity).
3. Rozhodujúcim, iniciálnym krokom pre vznik infekcie je adherencia patog. Mi na povrch slizníc.

Špecifické defekty imunity sú v
podstate zriedkavé!

Vyskytujú sa u menej než 2%
pacientov.

Kedy treba uvažovať o špecifickom defekte imunity?

- ▶ Závažnejší priebeh a dlhšie trvanie infekcií
- ▶ Infekcie postihujúce rozličné orgánové systémy pri porovnaní s lokálnymi infekciami
- ▶ Neobvyklé vyvolávajúce mikroorganizmy (P.aeruginosa)
- ▶ Nedostatočná odpoveď na liečbu (antibiotikami)
- ▶ Pomalé hojenie rán, studené abscesy

Príčiny / Možnosti I.

- **Reinfekcia verzus pretrvávajúca infekcia**
- **Infekcia jedného orgánového systému v porovnaní s multiorgánovými infekciami**
- **Nadhodnotenie frekvencie výskytu**
- **Socioekonomická situácia**

Príčiny / Možnosti II.

- **Inadekvátna liečba**
 - **Chybná voľba antibiotika**
 - **Dávka, režim dávkovania, intervaly v podávaní liekov**
 - **Trvanie liečby**
 - **Chýbanie účinnej podpornej liečby**
- **Narušené nešpecifické obranné mechanizmy**
 - ▶ **Narušená slizničná imunita**

Recidivujúce infekcie – podstatné fakty

- ▶ Faktory virulencie mikroorganizmov
- ▶ Obranné mechanizmy chorého (hostiteľa)
- ▶ Narušenie obranných mechanizmov chorého
- ▶ Možnosti pre korekciu liečby

Infekcie – mechanizmy virulencie

V počiatočnom štádiu každej infekcie dochádza ku kolonizácii bakteriálnych alebo vírusových mikroorganizmov na povrchu slizníc a to na základe intímneho kontaktu sprostredkovaného adherenciou.

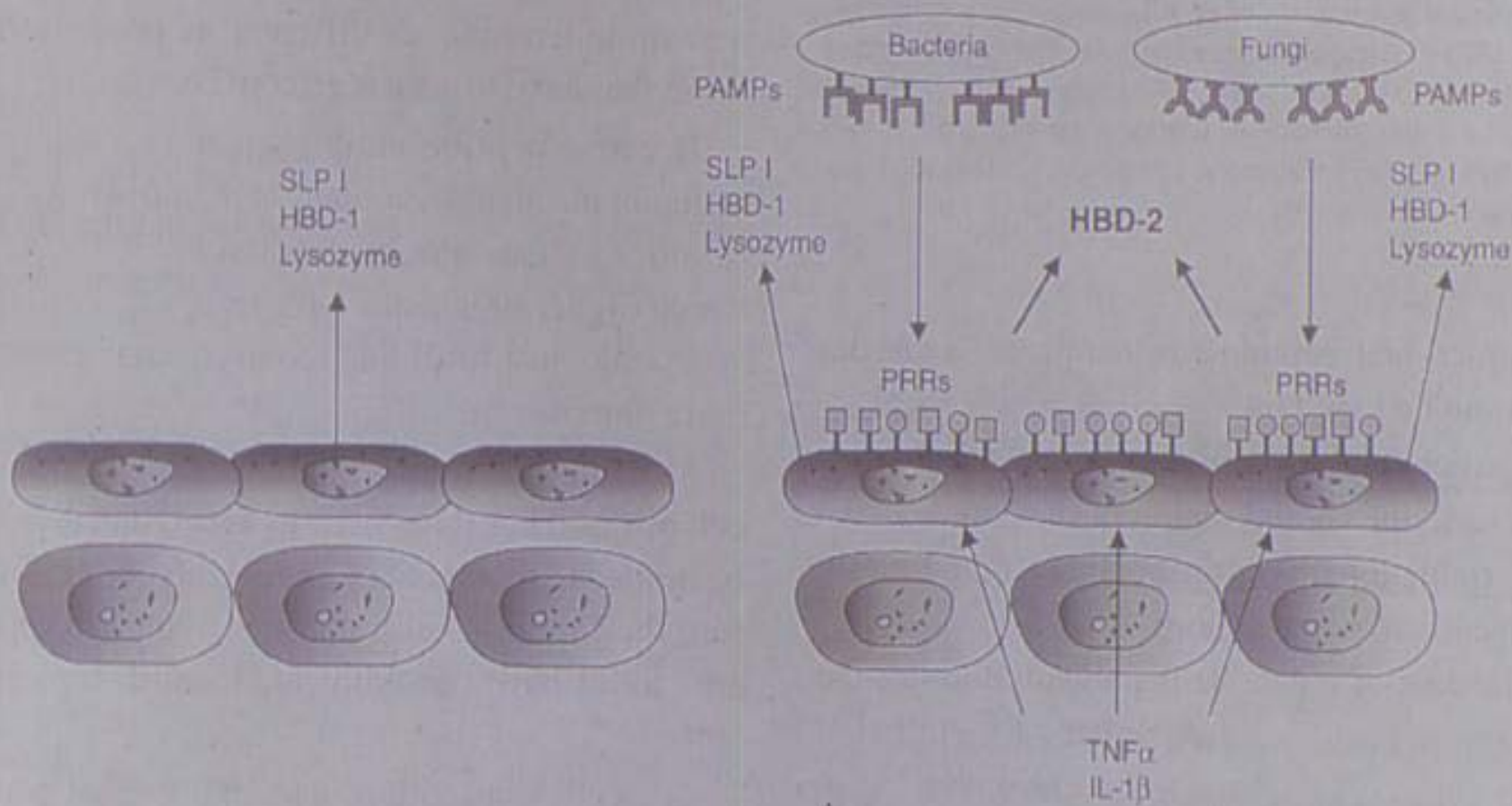
MECHANIZMY KONTROLUJÚCE OSÍDLLENIE SLIZNÍC

1. Mukociliárna clearance
2. Stabilná normálna bakteriálna flóra
(veľmi podceňovaný mechanizmus, nakoľko normálna flóra bráni osídleniu obligátne patogénnymi Mi).
3. Antimikrobiálne látky v ELF
(krátkoreťazcové VMK, laktoferín, receptorom analógne uhľovodany, sekrečné IgA PL, siderofóry, lysozým,...)
4. Antimikrobiálne peptidy (defenzíny)
(široká baktericídna účinnosť proti G+, G-, vírusom a c.albicans) -

SLIZNIČNÁ IMUNITA

Modifikácia kolonizácie slizničných povrchov

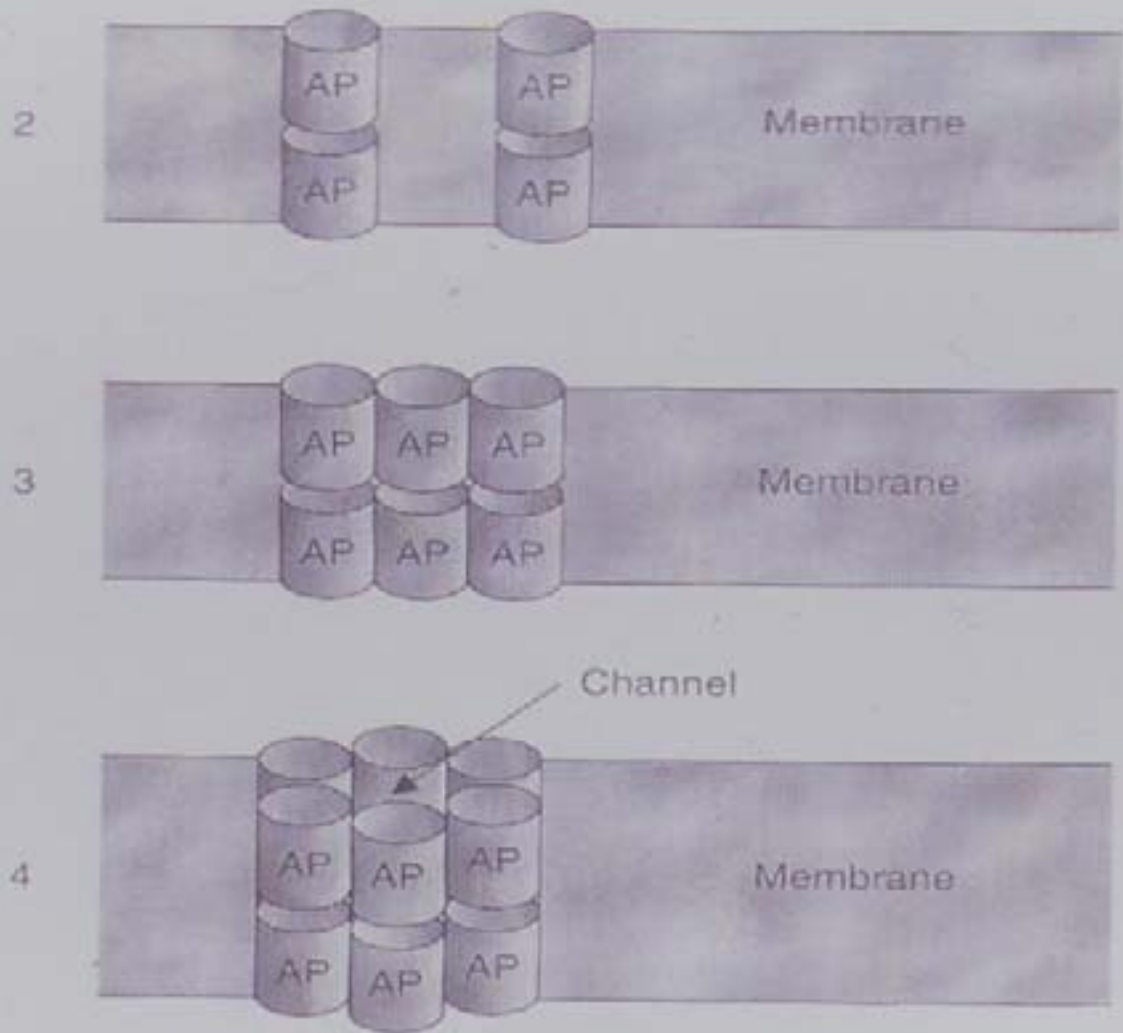
Slizničná (vrodená) imunita, bunkami sliznice secernované antimikrobiálne peptidy



Obr. 1: Mechanizmus tvorby antimikrobiálnych peptidov sliznicou. Zdravá sliznica tvorí viaceré antimikrobiálne peptidy a proteíny (lysozým, inhibítor sekrečnej leukoproteázy (SLPI) a humánny β -defenzín 1 (HBD-1). Po kontakte s mikroorganizmami alebo zápal podporujúcimi cytokínmi (tumor necrosis factor - α (TNF α) alebo interleukínom-1 β (IL-1 β)) sa v bunkách sliznice navodí tvorba indukovaných peptidových antimikrobiálnych látok (HBD-2 v ľudskej koži a v pľúcach). Aktivácia syntézy peptidových antibiotík prebehne cestou patogénom-asociovaných molekulárnych vzorov (PAMPs) na mikroorganizmoch a na vzor-rozpoznávajúcich receptoroch (PRRs) na slizničných bunkách.

Antimikrobiálne
peptidy
pozostávajú z
38-42
aminokyselín.

Tieto peptidy
vytvárajú kanál
v bunkovej
stene baktérie,
ktorý zabíja
mikroorganizmy.



Obr. 2: Predpokladaný mechanizmus tvorby pórov v membránach baktérií antimikrobiálnymi peptidmi (AP). AP sa najprv naviažu ako monoméry alebo diméry na vonkajšiu vrstvu membrány baktérií (1). Potom prenikajú do membrány a obopnú celú dvojvrstvu (2). Agregáciou vzniknú multimerické komplexy (3), ktoré napokon vytvoria kanál.

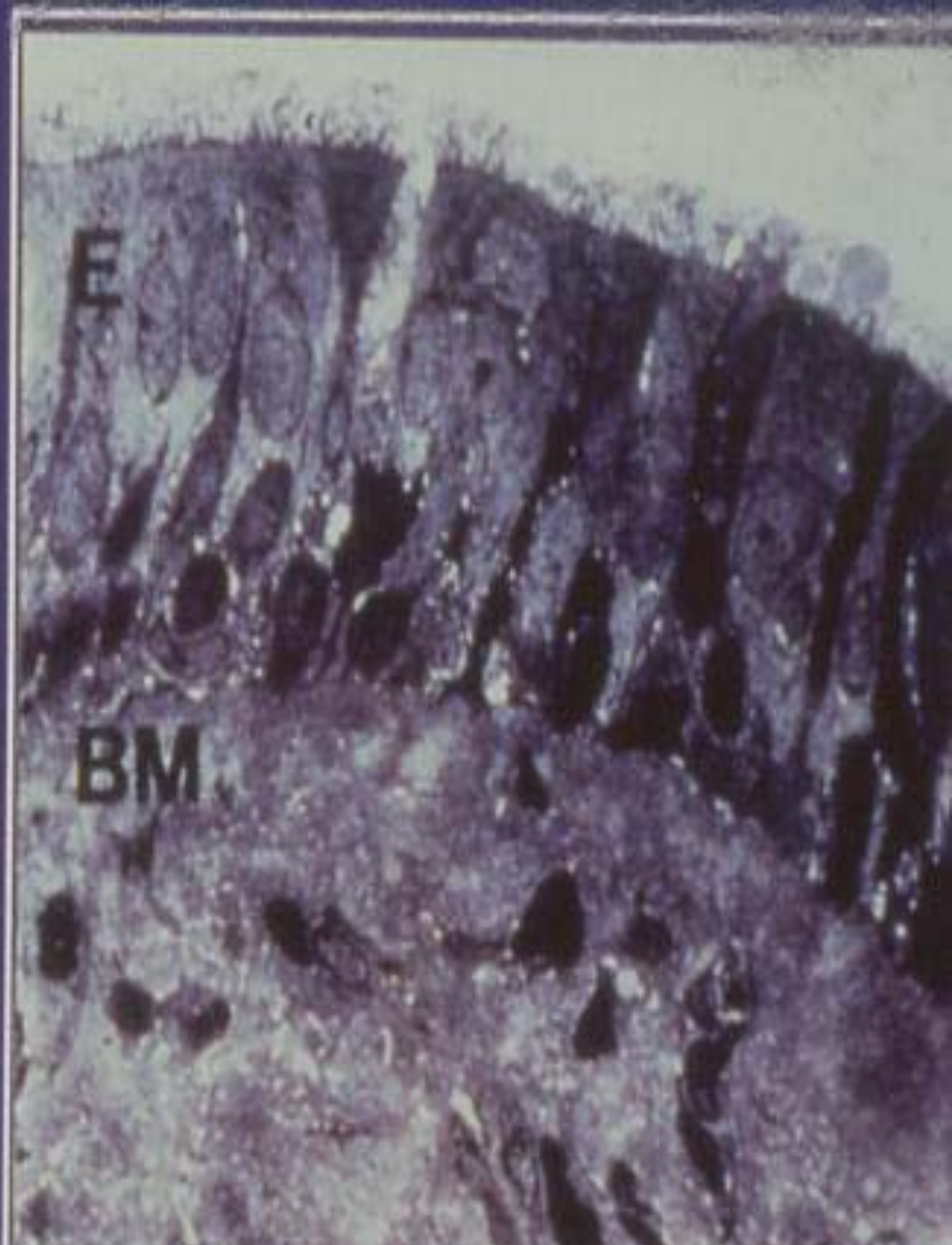
Funkčné poruchy nešpecifických obranných mechanizmov

▶ Mukociliárna clearance

- Vírusové infekcie, chronický „tlejúci“ zápal
- Syndróm nepohyblivých cílií/cystická fibróza

▶ Anatomické a funkčné defekty

- Hyperplastické adenoidy/tonzily
- Dysfunkcia Eustachovej trubice
- Nekompletné vymočenie sa



**Sliznica nosa 3 dni po vzniku
vírusovej infekcie**

Normálna sliznica nosa

Zvýšenie adherencie mikroorganizmov na epitelové bunky

- ▶ **Vírusové infekcie**
- ▶ **Genetická dispozícia**
- ▶ **Znížená slizničná imunita**

MOŽNOSTI PORÚCH SLIZNIČNEJ IMUNITY

1. Chýbanie alebo znížená tvorba β -defenzínov (BDF).
2. U pacienta sa po kontakte s niektorými Mi (napr. *Ps. aeruginosa*) BDF nevytvárajú.
3. Pac. netvoria niektorú z tried BDF.
4. Po kolonizácii Mi reagujú pacienti tvorbou BDF oneskorene.
5. BDF sú inaktivované vysokým obsahom elektrolytov (napr. pri mukoviscidóze).
6. Znížená tvorba AP poškodenými epitelovými bb., napr. u chronickej rinitídy.

Adherencia E. coli na bunky sliznice močového traktu pacientov s rozličnými klinickými stavmi

Počet CFU/ epitelová bunka

► Kontroly

4 ± 2.4

- Pacienti s vezikoureterálnym refluxom bez recidivujúcich infekcií

$5 + 1.8$

- Pacienti s vezikoureterálnym refluxom s recidivujúcimi infekciami

$24 + 6.2$

- Pacienti s normálnymi urodynamickými vlastnosťami s recidivujúcimi infekciami

29 ± 8.4

Klinicky doložené defekty vrodenej imunity

- ▶ Pacienti so závažnou/chronickou parodontózou
- ▶ Recidivujúce infekcie horných dýchacích ciest
- ▶ Chronická sinusitída a sino-bronchiálny syndróm
- ▶ Crohnova choroba/ulcerózna kolitída
- ▶ Recidivujúce infekcie močového traktu u pacientov bez urodynamických abnormalít

-
- ▶ ?? Pacienti, u ktorých po vírusovej infekcii vznikla bakteriálna superinfekcia.

Môžeme zlepšiť obranu postihnutého?

- **Bakteriálne lyzáty**
 - **Stimulácia tvorby sekrečného Ig A, blokáda adherencie patogénnych mikroorganizmov**
 - **Stimulácia tvorby β -defenzínu**

Bakteriálne lyzáty pri recid. infekciách respiračného traktu I.

53 pacientov s recidiv. infekdami RT

- > 6 infektov respir.traktu/rok
- vylúčenie špec. poruchy imunity
- žiadne anatomické alebo funkčné abnormality

HODNOTY BDF NA ZAČIATKU ŠTÚDIE (%), n: 53

<10%

2 pac.

20-29%

20 pac.

47/53 (88,68%)

30-39%

14 pac.

40-49%)

11 pac.

50-75%

2 pac.

>75%

4 pac.

(Guggenbichler, 2008/2009)

RECID. INFEKTY RESPIR. TRAKTU II. (bakteriálne lyzáty)

- ▶ U 47 pacientov boli koncentrácie BDF menej než 50% hodnôt u porovnávaných párových kontrol (bez infektov)
- ▶ U 22 pacientov boli tieto koncentrácie menej než 30%.
- ▶ Pac. dostávali bakteriálne lyzáty po dobu 8 týždňov.
- ▶ Koncentrácie BDF sa stanovovali po 3-6 mesiacoch a po 1 roku. Zhodnotil sa klinický priebeh u pacientov (počet infekcií, závažnosť, trvanie).

RECID. INFEKTY RESPIR. TRAKTU III. (bakteriálne lyzáty)

VÝSLEDKY

- a) U 36/53 pac. – zlepšenie tvorby BDF na $> 75\%$ vých. hodnôt
 - b) U 8/53 pac. – zlepšenie tvorby BDF na cca 40% vých. hodnôt
 - c) U 42/53 pac. – podstatný pokles v počte a závažnosti infekcií RT
-
- d) U 11/53 pac. – nepozorovali žiadne podstatné klin. zlepšenie (u 2 došlo a u 9 nedošlo k vzostupu tvorby BDF).

Ďalšia štúdia s 48 pacientmi s recidivujúcimi infekciami

- u 42/48 pac. boli koncentrácie β -defenzínu menej než 50% (pohybovali sa v rozmedzí 10-50%).

(Maune, 2007)

Bakteriálne lyzáty

- ▶ Stimulujú tvorbu sekrečného Ig A a blokujú adhérenciu bakteriálnych mikroorganizmov na epitelové bunky.
- ▶ Stimuláciou slizničnej (vrodenej) imunity navodia širokú antimikrobiálnu aktivitu proti mnohým polyrezistentným mikroorganizmom.
- ▶ Vzostup rozpoznávania antigénov dendritickými bunkami.

- Sú veľmi dobre tolerované

Klinické výsledky

1. Ústup častosti infekcií
2. Zmenšenie závažnosti infekcií (kratší a ľahší priebeh)
3. Prevencia bakteriálnej superinfekcie
4. Prevencia závažných komplikácií
5. Zlepšenie kvality života
6. Výrazný farmakoeconomický prínos

Súhrn

- ▶ **Nový pohľad na patogenézu infekcií a na obranné mechanizmy postihnutého poskytuje nové možnosti profylaktických a liečebných postupov.**
- ▶ **Bakteriálne lyzáty (napr. Luivac) predstavujú ideálne substancie na prevenciu recidivujúcich infekcií a na zníženie ich závažnosti.**

A celkom na záver... (niečo z histórie)

1922 – sir A. Fleming

prvý popísal „bactericidal permeability increasing protein“ – dnes označovaný ako lysozym – v hliene a v slinách.

Hodnotil to vtedy ako „nie veľmi podstatný vedľajší nález“.