Infekce vyvolávané RSV
(Respiratory syncytial virus infection)

Simoes Eric A.F.
Lancet, Vol.354, 1999, č.9181, s. 847-852
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník. Vysětlivky zkratek jsou uvedeny v závěru překladu.

Souhrn:

Respiračně syncyciální virus (RSV) je již dlouho známým pa- togenem,vyvolávajícím u kojenců infekce dolních cest dýchacích. Podílí se však i na těžkých onemocněních plic dospělých, zvlášť starších osob. Tato okolnost spolu se zjištěním,že pasivní pro- fylaxe polyklonálními či monoklonálními protilátkami proti RSV (anti-RSV) chrání vysoce ohrožené kojence a děti před závažnými nemocemi plic, obnovila zájem o imunitní mechanismy podílející se na ochraně před RSV a o vývoj vakcíny.

Nejprve bylo r.1956 zjištěno,že toto agens působí u šimpan- zů rýmu, pak bylo izolováno od dětí s plicním onemocněním a by- lo popsáno jako RSV, jeden z nejvýznamnějších virů vyvolávají- cích akutní respirační onemocnění (ARO) dětí. Světová zdravot- nická organizace odhaduje,že akutní infekce dolních cest dýcha- cích (DCD) usmrtí každý rok 12,2 milionu dětí mladších pěti let Hlavními patogeny jsou při tom *Streptococcus pneumoniae, Haemo- philus influenzae* a RSV. Očkování proti RSV by mohlo snížit ne- mocnost dětí. V šedesátých letech byla testována formalinem in- aktivovaná RSV-vakcína. Byla dostatečně imunogenní a měla vyso- ký podíl sérokonverze. Přes tuto imunogenitu však očkovanci ne- byli chráněni před následnou infekcí RSV.Navíc vnímavé děti,oč- kované touto vakcínou, které byly později přirozeně infikovány RSV, prožívaly mnohem těžší onemocnění DCD než děti z kontrolní skupiny, očkované trivalentní parainfluenzovou vakcínou. Tato zkušenost byla jedním z hlavních důvodů opatrnosti při ověřová- ní profylaktických opatření u kojenců,kteří dosud neprožili in- fekci RSV ("RSV-naivní děti"). Ukázalo se však, že podání pro- tilátek anti-RSV může ochránit kojence a předčasně narozené dě- ti před onemocněním vyvolaným RSV. Toto zjištění obnovilo zájem o předcházení RSV-onemocnění DCD a podnítilo hledání možností aktivní imunizace.

Epidemiologie

RSV je původcem podstatné části onemocnění malých dětí a starých osob. Jeho výskyt je sezónní, každý rok vrcholí v mírném klimatu v zimním období a v tropech při poklesu teplot v době dešťů. Do dvou let věku infikuje asi 90% kojenců a malých dětí. Nejvyšší nemocnost je u 6-ti týdenních až 6-ti měsíčních kojen- ců, zvláště u mladších tří měsíců.Prakticky všechny tříleté dě- ti již infekci RSV prožily. Opakované infekce jsou běžné v kaž- dém věku. Prožití dřívější infekce nechrání před následnou ná- kazou, byť by k ní došlo již v dalším roce.

RSV může být původcem až 2,4% onemocnění DCD u dospělých ve věku do 60 let.V zimě bývá mezi hospitalizovanými staršími oso- bami nejméně 10% pacientů s infekcí RSV. Jejich smrtnost se po- hybuje kolem 10%. Jsou to hodnoty stejné jako u chřipky.

Ve vyspělých státech jsou dobře definované rizikové skupiny osob trpících chronickými nemocemi, u nichž infekci RSV častěji provází závažné onemocnění DCD. Vnímavější k této nákaze jsou i zdraví kojenci do tří měsíců věku.Vysoce ohroženi jsou předčas- ně narození kojenci, děti s bronchopulmonální dysplasií, vroze- ným defektem srdce, nebo cystickou fibrózou. Dále také imunosu- primovaní pacienti (v průběhu chemoterapie,po transplantaci or- gánů nebo kostní dřeně,s poruchami buněčné imunity) a osoby ži- jící v Domovech důchodců. Žádná věková skupina není prosta ri- zika RSV infekce, ale existují určité faktory zvyšující riziko jejího těžšího průběhu: nízká životní úroveň, velký počet osob v bytě, znečistění ovzduší v bytě, rodiná anamnéza astmatu nebo atopie a asi také nákaza RSV podskupiny A.

Imunitní reakce na infekci RSV

Genom RSV se skládá z 10 velkých proteinů.Na povrchu má RSV dvě hlavní antigenní determinanty: F (vedoucí ke spojování-fúzi buněk) a G (vazební glykoprotein).

K nákaze dochází po vniknutí RSV do horních cest dýchacích (zvláště nosohltanu) a do očí, její inkubace obnáší 3-5 dnů.In- fekce epiteliálních buněk průdušinek vede k zánětu sliznice a k otoku peribronchiálních prostor. Nekróza epiteliálních buněk a ucpání průsvitu bronchiolů hlenem a buněčnou drtí vyvolává di- latáci distálních části průdušinek a plicních sklípků (bronchi- olitis). K nákaze RSV dochází v prvých několika letech života každoročně, v řadě případů dokonce tímtéž kmenem viru, tedy po primoinfekci nevzniká dostatečná imunitní odpověď. Povrchové glykoproteiny F a G jsou jedinými antigeny RSV,které u hostite- le vedou k tvorbě ochranných neutralizačních protilátek. Resis- tence HCD vůči RSV je dána přítomnosti místních sekretorických IgA. Odolnost DCD souvisí hlavně s hladinou sérových IgG, která se po každé reinfekci zvyšuje.

Hlavní úlohu při úzdravě z RSV infekce hraje buněčná imuni- ta. Po nákaze dochází u imunokompetentních dětí k proliferaci RSV-specifických lymfocytů a bylo prokázáno, že RSV-specifická reakce T-lymfocytů tlumí u dospělých závažnost nemoci. Než táž cytotoxická reakce T-lymfocytů může také prohlubovat onemocnění vyvolané RSV. Na této hypotéze je založeno vysvětlení těžšího onemocnění u dětí očkovaných formalinem inaktivovanou RSV-vak- cínou.Podstatou ochrany před onemocněním DCD může být vznik vi- rus neutralizačních reakcí (humorální, celulární) bez stimulace cytotoxicity T-lymfocytů.

Klinický obraz a diagnostika

Infekce RSV probíhá nejčastěji v podobě ARO se subfebrilie- mi, rýmou a kašlem. Až u třetiny nemocných dětí

se objeví zánět středouší. U malých dětí nejčastěji vzniká zánět průdušinek a zánět plic.Známky ARO obvykle o několik dnů předchází postižení DCD obvykle s nevelkou horečkou. Dyspnoe,zatahování hrudní stě- ny a obtížný příjem jídla jsou známkami postižení DCD. U bron- chiolitídy mohou být vrzoty slyšitelné i bez stetoskopu. Typic- ké je prodloužení fáze expirace a chrůpky. RTG vyšetření plic ukazuje difusní intersticiální pneumonii se segmentálními ate- lektázami a zvýrazněním kresby bronchů. Bakteriální superinfek-

ce bývá častější u dětí z rozvojových zemí. Těžká bronchiolití- da může vyústit v akutní respirační selhání při bronchospasmu. Bakteriální superinfekce přispívá ke zvyšování úmrtnosti, která je vyšší zvláště u předčasně narozených dětí. Zeměpisné rozdíly v závažnosti RSV infekce u dětí jsou z velké části nejasné.Uva- žuje se o kombinaci vlivů genetické resistence s faktory zevní- ho prostředí,socioekonomickými (zejména výživovými) i virovými.

U dospělých může infekce RSV vést k exacerbaci chronické obstrukční nemoci plic, pneumonii a bronchitídě, u starých osob může vést ke smrti.

Diagnostika RSV infekce je založena zpravidla na vyšetření nosohltanových výplachů, v nichž jsou antigeny RSV detekovány pomocí imunofluorescence, nebo ELISA. Kultivační průkaz viru je možný, ale je zdlouhavý. ELISA-vyšetření trvá 20 minut, k jeho provedení stačí krátké zapracování a chladnička pro uložení re- agencií. Mnohem citlivější je IFT (imunofluorescenční test),vy- žaduje však zkušený personál a fluorescenční mikroskop.K retro- spektivní diagnostice lze užít serologické vyšetření s průkazem specifických protilátek.

Způsob ošetřování a terapie

(Vypouštím)

Prevence

Bylo by třeba účinné vakcíny, nejlépe živé,atenuované, kte- rá by se podávala při porodu či krátce po něm.Pro potíže s ate- nuací a termolabilitou vakcinálních kmenů RSV podskupiny A i B, nelze testovat kandidátní vakcíny u kojenců mladších 3 měsíců. Vakcína musí být imunogenější než přirozená infekce RSV, která nebrání opakovaným RSV-onemocněním.

S ohledem na těžší onemocnění vnímavých dětí, které byly v šedesátých letech očkovány formalinem inaktivovanou RSV-vakcí- nou,je na místě při dalším vývoji RSV vakcín opatrnost. Neutra- lizační protilátky proti F-proteinu RSV navozují u seropozitiv- ních dětí ochranu,ale k většině RSV-onemocnění dochází v prvých třech měsících života,takže subjednotkové vakcíny se u této vě- kové skupiny neuplatní.Očkování těhotných žen však může přispět k ochraně jejich nejmladších dětí, s výjimkou předčasně naroze- ných.

Děti z vysoce ohrožených skupin lze chránit před závažným onemocněním každoměsíční aplikací buď hyperimunního globulinu proti RSV,nebo monoklonálními protilátkami v době sezónního vý- skytu RSV. V několika studiích byla prokázána částečná ochrana po pasivní imunizaci dětí s bronchopulmonální dysplasií,nedono- šeností a vrozenou srdeční vadou, vyjma její cyanotické formy, kdy naopak

docházelo k častým nežádoucím stavům po operaci srd- ce. I když infuze RSV-imunoglobulinu, podávané každý měsíc,jsou protektivní, jejich aplikace je obtížná a musí být opakována po celé období sezónního výskytu RSV. Určitou výhodou však je niž- ší počet zánětů středouší a onemocnění DCD.

V USA a Anglii zkoušeli k prevenci RSV infekce humanizované monoklonální protilátky Palivizumab. Dávka 15mg/kg podaná i.m. jednou měsíčně v sezóně RSV-infekcí signifikantně snížila počet hospitalizací v důsledku RSV-infekce, neovlivnila však inciden- ci akutní otitídy a hospitalizaci z jiných důvodů. Od podzimu 1999 by měl být Palivizumab dostupný i v Evropě a jinde. Než se

tedy podaří vyvinout účinnou a bezpečnou vakcínu je pasivní i- munizace pomocí monoklonálních protilátek metodou volby. Její využití je však omezeno jen na děti s vysokým rizikem těžkého onemocnění, žijící ve vyspělých zemích.

52 citací, kopie uložena v archivu epid.odd. KHS Ostrava

Použité zkratky:

anti-RSV : protilátky proti RSV
ARO : akutní respirační onemocnění
DCD : dolní cesty dýchací
ELISA: enzymatická imunoanalýza
HCD : horní cesty dýchací
IFT : imunofluorescenční test
IgG : imunoglobulin G
RSV : respiračně syncyciální virus