Okiem immunologa na nawracające infekcje dróg oddechowych u dzieci

Dr hab. n. med. Jarosław Paśnik
Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wprowadzenie

Jedną z najczęstszych przyczyn zachorowań u dzieci są nawracające infekcje dróg oddechowych (NIDO). Są one zwykle bardzo nasilone w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym. Charakteryzuje je duża nawrotowość, przewlekający przebieg i występujące niekiedy groźne dla dalszego rozwoju dziecka, jego zdrowia, a niekiedy i życia powikłania. W późniejszych latach ich częstość stopniowo ulega zmniejszeniu.Definicja NIDO obejmujących takie struktury układu oddechowego jak: nosogardło, zatoki, migdałki, oskrzela, płuca, także uszy, dopuszcza wystąpienie przynajmniej 3 epizodów ostrych zakażeń w ciągu 6 miesięcy lub 6-8 zachorowań w ciągu roku. Według różnych statystyk problem kliniczny NIDO notuje się u 10-20% dzieci w wieku przedszkolnym, a chłopcy chorują dwukrotnie częściej niż dziewczynki[1, 2].

Etiologia, patogeneza i czynniki sprzyjające NIDO

Nawet w 90% przyczyną zakażeń dróg oddechowych u dzieci są wirusy. Spośród nich najczęściej udowodniona jest obecność rynowirusów, paramyksowirusów (w tym wirus syncytialny – RS, wirus paragrypy typu 3, 1, 2), wirusów grypy A i B, koronawirusów, adenowirusów, enterowirusów (*Coxackie i Echo*). Rzadziej przyczyną zakażenia mogą być wirus Epstein-Barr i wirus cytomegalii (CMV). W przeważającej liczbie przypadków wirusy wywołują u dzieci samoograniczające się, miejscowe zakażenia, popularnie określane jako „przeziębienia". Wśród przyczyn nawracających zakażeń dróg oddechowych dużą grupę stanowią bakterie. Są one patogenami wtórnie atakującymi drogi oddechowe po wcześniejszej inwazji wirusów. Etiologia tych zakażeń, zwłaszcza gdy są one rozległe i dotyczą także dolnych dróg oddechowych, wydaje się być zależna od wieku pacjenta. U niemowląt najczęstszą bakterią powodującą infekcje dróg oddechowych jest *Streptococcus pneumoniae*. Innymi częstymi czynnikami infekcyjnymi są *Staphylococcus aureus* i *Moraxella catarrhalis*[3, 4]. **Coraz częstszą przyczynę zakażeń dróg oddechowych stanowią drobnoustroje atypowe.** Większość zakażeń dróg oddechowych o tej etiologii wywołana jest przez *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae i Legionella pneumoniae.* W ostatnich latach w naszym kraju wzrasta także zachorowalność na krztusiec. Jedną z przyczyn zakażeń *Bordetella pertussis* może być nietrwały efekt ochronny szczepienia, a także notowana coraz liczniejsza w naszym kraju rzesza dzieci nieszczepionych[5, 6]. Dlatego rozważenie w toku postępowania diagnostycznego tej etiologii i wdrożenie szybkiego leczenia przyczynowego może mieć krytyczne znaczenie dla zdrowia dziecka w każdej grupie wiekowej. Znacznie rzadziej niż zakażenia wirusowe i bakteryjne rozwijają się u dzieci zakażenia grzybicze (*Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Pneumocystis jiroveci*) i pierwotniakowe układu oddechowego. Dotyczą one przede wszystkim pediatrycznych pacjentów z pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności. **Pierwotne niedobory odporności** stanowią niewielki procent przyczyn NIDO u dzieci. Podatność na zakażenia dróg oddechowych w tej grupie pacjentów zależna jest od typu pierwotnego niedoboru odporności. Nawracające zakażenia wywołane wirusami i drobnoustrojami oportunistycznymi dominują u dzieci z zaburzeniami ilościowymi i jakościowymi limfocytów T. U pacjentów z defektami odporności humoralnej częściej obserwuje się zakażenia bakteriami ropotwórczymi (*Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*). W przypadku niedoborów dopełniacza występują głównie infekcje wywołane przez *Neisseria species,* a u dzieci z zaburzeniami komórek żernych do najczęstszych, chorobotwórczych patogenów należą: *Staphyloccocus aureus, Serratia marcescens i Aspergillus species*[4, 5]. Wśród **wtórnych niedoborów odporności** do NIDO doprowadzić może długotrwała antybiotykoterapia, immunosupresja, niedobory żywieniowe, choroby z autoimmunizacji, metaboliczne i nowotworowe, przewlekłe choroby wątroby i nerek, a także wszelkiego typu reakcje stresowe[3]. **Główną przyczyną NIDO u najmłodszych dzieci jest niedojrzałość układu oddechowego i układu odporności**. W warunkach naturalnych drogi oddechowe są w sposób nieprzerwany narażone na działanie pochodzących ze środowiska zewnętrznego drobnoustrojów, alergenów, czynników toksycznych

i drażniących, które wykazują właściwości chorobotwórcze. Niedostatecznie wykształcone mechanizmy obronne ustroju w starciu z dysponującymi dużą zjadliwością patogenami są powodem dużej liczby zachorowań w najmłodszej grupie pacjentów. Małe dzieci charakteryzuje niedostateczne wykształcenie obu gałęzi odporności humoralnej i komórkowej. Pełną zdolność produkcji immunoglobulin IgM dziecko osiąga w 12 miesiącu życia, IgG w 5 roku życia, a IgA dopiero w 12 roku życia. Efektywna produkcja przeciwciał przeciw antygenom bakterii otoczkowych dostrzegalna jest około 2 roku życia[3, 6, 7]. U dzieci z NIDO obserwuje się deficyty ilościowe i czynnościowe komórek żernych: obniżenie fagocytozy, wybuchu oddechowego granulocytów[6]. NIDO w grupie niemowląt występują z częstością 25 na 100 dzieci. W kolejnych latach życia zachorowalność wykazuje tendencję malejącą, silnie zaznaczoną zwłaszcza około 6 roku życia. Przyjmuje się, że w tym wieku mechanizmy obronne ustroju są już na tyle dojrzałe, że spełniają swoje funkcje podobnie do pacjentów dorosłych[6].

Jakie są inne czynniki sprzyjające rozwojowi zakażeń dróg oddechowych u małych dzieci?

W pierwszych miesiącach życia istotne znaczenie mają **czynniki środowiskowe i klimatyczne**. Obserwuje się sezonowość infekcji, szczególnie nasiloną w okresie jesienno-zimowym, z tendencją do zmniejszania się w okresie letnim. Zachorowania u małych dzieci wiążą się często ze zwiększającą się ekspozycją na patogeny wirusowe i bakteryjne. Ma to związek z posłaniem dziecka do skupiska dziecięcego (żłobek, przedszkole). Niejednokrotnie pierwsze zachorowania na infekcje dróg oddechowych u małych dzieci (jedynych w rodzinie) notuje się w trzecim roku życia, kiedy „debiutują" w dużej grupie przyszłych kolegów i koleżanek. Wśród dzieci uczęszczających do żłobka notuje się istotnie wyższe nosicielstwo trzech głównych bakterii chorobotwórczych (*Haemophilus influenze, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae*) w porównaniu do dzieci pozostających w domu, a drobnoustroje izolowane od dzieci żłobkowych częściej są oporne na rutynowo stosowane antybiotyki[1, 3]. Częstość zachorowań wzrasta także u małych dzieci, u których do dużej grupy dziecięcej uczęszcza starsze rodzeństwo. NIDO są najczęstszymi zakażeniami obserwowanymi wśród dzieci uczęszczających do żłobka i przedszkola i znacznie wyprzedzają w statystykach zakażenia przewodu pokarmowego i zakażenia skóry[1]. W ścisłym związku z częstością zakażeń dróg oddechowych u małych dzieci pozostają takie czynniki środowiskowe jak: warunki ekonomiczne i socjalno-bytowe, palenie tytoniu w domu, pielęgnacja niemowlęcia, nadmierne „przegrzewanie", niedobór spacerów.

Kolosalne znaczenie dla częstości zachorowań na infekcje dróg oddechowych u małych dzieci ma **sposób karmienia**. Jak wskazują liczne doniesienia piśmiennictwa światowego, karmienie naturalne stymuluje układ odpornościowy, przyspieszając dojrzewanie jego składowych[1, 8]. Klinicznie wiąże się to ze zmniejszeniem liczby infekcji w pierwszych miesiącach i latach życia. Badania wskazują także na zmniejszenie liczby incydentów obturacji oskrzeli, zapaleń nagłośni oraz zapaleń uszu u dzieci karmionych naturalnie przez pierwszych sześć miesięcy życia[8].

Dla harmonijnego rozwoju układu odpornościowego niemowlęcia i małego dziecka bardzo ważne jest unikanie w leczeniu przeciwinfekcyjnym **stosowania antybiotyków**. Zbyt pochopne, zbyt częste stosowanie zwłaszcza doustnych leków z tej grupy może hamująco wpływać na układ immunologiczny. Terapia przeciwinfekcyjna oparta na nawrotowo włączanej antybiotykoterapii, nadużywana w naszym kraju, prowadzi do powstania **mechanizmu „błędnego koła": zakażenie – antybiotyk – depresja układu odpornościowego – wzrost podatności na zakażenia – zakażenie – antybiotyk**. Liczne doniesienia wskazują na niekorzystny wpływ antybiotyków na proces prawidłowego dojrzewania układu odpornościowego. Leki te bezpośrednio wpływają na poszczególne składowe odporności komórkowej, humoralnej i układu dopełniacza, hamują stymulację układu odpornościowego antygenami bakteryjnymi i ograniczają kontakt układu odpornościowego z antygenem[3]. Wśród czynników sprzyjających występowaniu NIDO wymienić należy **wady wrodzone** różnych odcinków **układu oddechowego**, które poprzez upośledzenie drożności dróg oddechowych, zaburzenie prawidłowej wentylacji i perfuzji miąższu płuc, zwiększają podatność na zakażenia. Do rzadko spotykanych, lecz zwykle indukujących zakażenia wad układu oddechowego należą: agenezja, aplazja, hipoplazja tkanki płucnej i oskrzela, torbiele płuc, wrodzona rozedma płatowa, przepuklina przeponowa, wiotkość tchawicy i oskrzeli, zwężenie tchawicy przez pierścień naczyniowy, wrodzona przetoka tchawiczo-przełykowa bez atrezji przełyku. Zakażenia częściej występują u dzieci z wrodzonymi wadami budowy, jak klatka piersiowa lejkowata[9].

W poszukiwaniu przyczyn NIDO nie można zapomnieć o **chorobach metabolicznych i uwarunkowanych genetycznie**. Najczęstszą z nich jest mukowiscydoza. W schorzeniu tym, na skutek zmian w składzie śluzu, dochodzi do upośledzenia klirensu śluzowo-rzęskowego, a jony chlorkowe dodatkowo inaktywują czynniki antybakteryjne śluzu oskrzelowego, prowadząc w konsekwencji do nieodwracal-

nych uszkodzeń układu oddechowego, takich jak: rozstrzenia oskrzeli i rozedma tkanki płucnej[9]. Inną chorobą związaną z NIDO jest genetycznie uwarunkowany niedobór α_1-antytrypsyny. Enzym ten w warunkach fizjologicznych blokuje działanie innych enzymów proteolitycznych, przez aktywowane bakterie lub leukocyty w płucach. W przypadku niedoboru α_1-antytrypsyny dochodzi do uszkodzenia struktur drobnych oskrzelików i pęcherzyków płucnych, w wyniku czego powstają rozstrzenia oskrzeli lub rozedma płuc. Podobne powikłania NIDO obserwuje się we wrodzonym zespole pierwotnej dyskinezy rzęsek[10].

Zakażeniom, zwłaszcza górnych dróg oddechowych, sprzyja **odczyn zapalny o podłożu alergicznym**. Z drugiej strony infekcje, zwłaszcza wirusowe, mają bardziej nasilony przebieg u dzieci z rozpoznaną alergią[8, 11]. Wiąże się to z dominującym typem odpowiedzi immunologicznej Th2. Zdaniem części badaczy innym czynnikiem inicjującym zapalenie dróg oddechowych u dzieci z alergiami wziewnymi jest zwiększona ekspresja cząsteczki adhezyjnej ICAM-1 w nabłonku oskrzeli[3, 10]. Jest ona jednocześnie receptorem dla rynowirusów. W licznych doniesieniach dowiedziono, że infekcje wirusowe dróg oddechowych prowadzą do zaostrzenia objawów astmy, wzrostu reaktywności drzewa oskrzelowego. Przechorowanie przez dziecko w pierwszych 12 miesiącach życia zapalenia oskrzelików wywołanego wirusem syncytialnym (RSV) zwiększa częstość wystąpienia u tych dzieci alergii układu oddechowego po 3 roku życia[8]. W opozycji do tych badań podkreśla się protekcyjny wpływ wirusowych zakażeń dróg oddechowych w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym w rozwoju astmy atopowej w wieku szkolnym[10, 12].

Podatność dzieci na NIDO zwiększają także **zaburzenia miejscowej odpowiedzi przeciwzapalnej w obrębie nosogardła**. Do częstych infekcji doprowadzają przewlekłe stany zapalne tej okolicy, takie jak: przerost migdałka gardłowego, przewlekłe zapalenie zatok czy przewlekłe zapalenie migdałków podniebiennych. Nawracające i przewlekające się zapalenie tkanki chłonnej gardła jest przyczyną konsultacji lekarskiej u pacjentów pediatrycznych, a nieleczone może być zapalnikiem wielu powikłań i zakażeń. Tak duża częstość zachorowań spowodowana jest dużym narażeniem gardła na ekspozycję na czynniki patogenne. Dodatkowo duża ilość tkanki łącznej nagromadzona w obrębie gardła sprawia, że proces zapalny jest bardzo dynamiczny. Zapalenia gardła mimo najczęściej łagodnego i szybko mijającego nieżytu stanowią problem diagnostyczny, który nie może być traktowany schematycznie i uniwersalnie. Ostre zapalenia pierścienia chłonnego częściej występują u dzieci starszych i młodzieży, rzadziej w okresie zanikania tkanki chłonnej[9, 10]. Przewlekły stan zapalny może być dodatkowo podsycany przez alergiczną odpowiedź przeciwko antygenom bakteryjnym[9, 10]. Bardzo podatny grunt, na jaki trafia ten przewlekły proces w przypadku dzieci młodszych, u których mechanizmy obronne są niedostatecznie dojrzałe, sprawia, że w tej grupie wiekowej przerost układu limfatycznego gardła jest szczególnie trudny do opanowania. Zwiększona zachorowalność na infekcje dróg oddechowych u dzieci z **wrodzonymi wadami układu sercowo-naczyniowego** ma podłoże złożone. Zależy zarówno od zaburzeń hemodynamicznych powodujących zwiększony przepływ płucny (wady serca z przeciekiem lewo-prawym i wady dużych naczyń), a także od nierzadko występujących u tych dzieci zaburzeń układu odpornościowego (pierwotnych lub wtórnych w stosunku do zaburzeń hemodynamicznych)[12, 13].

Spośród **chorób przewodu pokarmowego** związek z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych udowodniono w przypadku refluksu żołądkowo-przełykowego. W schorzeniu tym zakażeniom dróg oddechowych sprzyjają powtarzające się mikroaspiracje treści żołądkowej do dróg oddechowych (szczególnie częste w wieku niemowlęcym) oraz odruchowe drażnienie zakończeń nerwu błędnego przez kwaśną treść zarzucaną z żołądka do przełyku. Możliwa jest także indukcja refluksu żołądkowo-przełykowego przez zabiegi fizykoterapeutyczne, niektóre leki (metyloksantyny, beta-mimetyki), a także powstający w czasie kaszlu wzrost ciśnienia w jamie brzusznej. Refluks żołądkowo-przełykowy może towarzyszyć kaszlowi lub nawracającym zakażeniom, a nie być ich przyczyną, dlatego w pneumonologii pediatrycznej ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy nawracającymi objawami ze strony układu oddechowego a refluksem jest

często bardzo trudne[1, 9]. Cechy zakażenia dróg oddechowych i pełnoobjawowe zapalenia płuc mogą być także związane z **infestacjami pasożytniczymi,** m.in. glistami (*Toxocara canis*, *Ascaris species*)[9, 14].

NIDO jako problem kliniczny

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia NIDO są główną przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5 roku życia. W krajach o wysokiej umieralności (np. w Azji Południowo-Wschodniej i w Afryce) odsetek zgonów wynosi nawet do 23%. W krajach rozwiniętych NIDO są przyczyną około 20% wszystkich wizyt lekarskich, a ich terapia pochłania 75% światowego zapotrzebowania na antybiotyki[15].

Częste zakażenia dróg oddechowych stanowią najliczniejszą przyczynę wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i absencji w przedszkolach. Są problemem zdrowotnym, a także generują duże koszty dla rodzin i całego społeczeństwa. Stanowią ogromne wyzwanie dla lekarzy opiekujących się tymi pacjentami. Ze względu na mnogość przyczyn i predysponujących czynników wymagają skrupulatnej diagnostyki i skutecznych form terapii oraz profilaktyki. Wczesne ustalenie rozpoznania w przypadku niektórych chorób ma kluczowe znaczenie dla przyszłości pacjenta. Postępowanie lekarskie u dzieci z NIDO powinno przebiegać w sposób dwukierunkowy. W pierwszym etapie konieczne jest wyleczenie stanu ostrego. Jednocześnie należy prowadzić diagnostykę dążącą do ostatecznego ustalenia źródła kolejnych zakażeń. Szczególną rolę odgrywa także działanie profilaktyczne zapobiegające powtórnym zachorowaniom. Wśród działań zapobiegających infekcjom wymienić należy prowadzenie szczepień ochronnych, klimatoterapię, edukację prowadzącą do wypracowania prawidłowych nawyków higienicznych, odpowiednie żywienie, rehabilitację ruchową, hartowanie ciała i usuwanie zagrożeń środowiskowych. Coraz większą rolę przypisuje się obecnie także leczeniu farmakologicznemu wykorzystującemu metody immunomodulacji.

Piśmiennictwo

1. Dutau G.: Zakażenia układu oddechowego u dzieci – przewodnik, Via Medica, Gdańsk, 2002.
2. Zeman K.: Nawracające zapalenia dróg oddechowych u dzieci w wieku przedszkolnym – niedobór odporności czy objawy alergii? Alergia 2003; 17, 46-50.
3. Leiva L.E., Monjure H., Sorensen R.U.: Reccurrent respiratory infections, specific antibody deficiencies, and memory B cells. J Clin Immunol 2013; 33: 57-61.
4. Chmielewska-Szewczyk D.: Choroby infekcyjne układu oddechowego u dzieci, Via Medica, Gdańsk, 2001.
5. Illi S., von Mutius E., Lau S., Bergman R. i wsp.: Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. BMJ 2001; 322: 390-395.
6. Celedon J.C., Litonjua A.A., Ryan L., Weiss S.T. i wsp.: Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood. Arch Ped Adol Med 2002; 156: 241-245.
7. Don M., Fasoli L., Gregorutti V., Pisa F., Valent F., Prodan M., Canciani M.: Reccurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood. Pediatr Int 2007; 49: 40-47.
8. Lanari M., Prinelli M., Adorni F., Di Santo S. i wsp.: Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian kohort of newborns. Early Hum Dev 2013; 89: 51-57.
9. Podsiadłowicz-Borzęcka M.: Przyczyny nawracających zakażeń układu oddechowego u dzieci. Przegl Alergol 2006; 3: 55-59.
10. Aghamohammadi A., Moin M., Karimi A., Naraghi M., Zandieh F. i wsp.: Immunologic evaluation of patients with reccurrent ear, nose and throat infections. Am J Otolaryngol 2008; 29: 385-392.
11. Zeman K.: Zaburzenia odporności u dzieci. PZWL, Warszawa, 2002.
12. Rovers M.M., Balemans W.A.F., Sanders E.A.M., van der Ent C.K. i wsp.: Persistence of upper respiratory tract infections in a cohort followed from childhood to adulthood. Fam Pract 2006; 23: 286-290.
13. Lipiec A., Samoliński B.: Immunoprofilaktyka zakażeń układu oddechowego u dzieci i młodzieży. Przegl Ped 2003; 33: 24-32.
14. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J.: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review), Cochrane Database of Systematic Review, 2006, No.: CD004974.
15. World Health Organisation. Acute respiratory infections: the forgotten pandemia. Bull. WHO 1998; 76: 101-103.