

# Vliv vysokodávkovaného vitamínu C na infekci virem Epstein-Barrové



**MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.**  
Edukafarm, Praha

## Infekce virem Epstein-Barrové

Jednou z častých virových infekcí je infekce virem Epstein-Barrové (EBV), který patří mezi herpetické viry. Promořenost populace je vysoká (uvádí se až 95 %). EBV se přenáší především perorální cestou. Po přenosu dochází k infekci epitelálních buněk dutiny ústní a k šíření do B-lymfocytů. Infekce může zůstat v latentní formě, může však dojít k její reaktivaci v lymfatických uzlinách horních dýchacích cest, která se projevuje silnou cytotoxickou reakcí T-lymfocytů vůči B-lymfocytům.

Klinický obraz EBV infekce závisí na formě onemocnění, od inaparentního průběhu po infekční mononukleózu; podle odborné literatury může infekce EBV hrát roli i při vzniku autoimunitních chorob (např. lupus erythematosus) a některých malignit, např. Burkittova lymfomu. Vysoký titer protilátek proti EBV se často nachází i u pacientů s chronickým únavovým syndromem.

Infekční mononukleóza typicky postihuje osoby v dorostovém či mladším dospělém věku, které se poprvé nakazily EBV infekcí, a klinický obraz je způsoben bouřlivou reakcí imunitního systému na první kontakt s EB viry. K typickým příznakům patří vedle horečky povlaková tonsilitida s krční lymfadenopatií. Přes polovinu pacientů má splenomegalii, o něco méně častá je hepatomegalie, ale porucha jaterní funkce je přítomna až v 90 % případů. Nejčastější komplikací je obstrukce dýchacích cest na podkladě výrazné hypertrofie tonzil a krční lymfadenopatie. Pro infekční mononukleózu je charakteristická přítomnost aktivovaných T-lymfocytů, tzv. atypických mononukleárnů v krvi.

Při diagnostice infekce EBV se stanovují protilátky proti kapsovému antigenu (VCA), časnému (EA) a jadernému antigenu (EBNA). Jako první stoupají během klinického onemocnění protilátky proti EA, následuje vzestup protilátek proti VCA, poslední se objevují protilátky proti EBNA. IgM protilátky proti VCA jsou typické pro akutní EBV infekci, jsou pozitivní u většiny pacientů a přetrvávají 4–8 týdnů, IgG protilátky proti VCA se objevují řádově týdny až měsíce po začátku onemocnění a zůstávají zvýšené ce-

ložitivně. Protilátky IgM proti EA jsou pozitivní u většiny pacientů a objevují se již v prvním týdnu infekce, IgG pak ve druhém týdnu. Protilátky proti EA se typicky objevují během akutní infekce, vrcholí 3.–4. týden a mohou přetrvávat asi 2 měsíce, někdy déle. Vzestup protilátek proti EBNA začíná obvykle až 3–4 týdny po začátku onemocnění.

V současné době je k dispozici pouze symptomatická terapie onemocnění způsobených EBV, účinnost antivirotik nebyla prokázána a hledají se další léčebné modalita. Jednou z terapeutických možností se zabývá článek pracovníků z Riordanovy kliniky ve Wichita (Kansas, USA), pojednávající o studii účinnosti infuzního podávání vysokých dávek vitamínu C (IVC) pacientům s EBV infekcí.<sup>1</sup> Autoři ve studii sledovali především dopad aplikace IVC na změny titru protilátek proti EBV. Uvedené pracoviště se dlouhodobě zabývá léčebnou aplikací vysokých dávek kyseliny askorbové u různých patologických stavů, včetně virových onemocnění.

## Vysokodávkovaný vitamin C a virové infekce

Autoři studie<sup>1</sup> připomínají, že kyselina askorbová má v organismu řadu nezastupitelných rolí včetně imunostimulačního působení, především na funkci imunitních buněk.<sup>2</sup> Perorální suplementací vitamínu C lze docílit hladin obvykle v řádu desítek mikromolů/l, zatímco podáváním vysokých dávek (v řádu gramů) vitamínu C intravenózní cestou lze dosáhnout hladin podstatně vyšších (při srovnatelné dávce až 20násobných), což má význam u pacientů s deficitem vitamínu C nebo tam, kde chceme dosáhnout farmakologických účinků specifických pro vysoké hladiny kyseliny askorbové.<sup>3</sup> Motivací pro podávání vysokých intravenózních dávek vitamínu C u virových onemocnění jsou opakovaná zjištění, že u pacientů prodávajících toto onemocnění dochází často k významnému snížení plazmatické hladiny kyseliny askorbové, což má negativní dopad na funkci protivirové imunity. Již dříve by pozorován klinický efekt suplementace farmakologických, vysokých dávek vitamínu C tomuto typu pacientů. Příkladem může být studie, v níž byl podáván IVC pacientům s herpes zoster.<sup>4</sup> Tato kombinace vedla k snížení symptomového skóre, např. počtu efloriscencí, snížení bolestivosti aj.

Mechanismem tohoto antivirového účinku IVC je podle odborné literatury především snížení oxidativního stresu spojeného s virovými onemocněními, které jsou spojeny s vysokou produkcí reaktivních sloučenin kyslíku.<sup>5</sup> Jak bylo uvedeno, vitamin C je také důležitý pro funkci imunity, např. NK buněk<sup>2</sup> a neutrofilů (pro zajištění jejich normální funkce je třeba, aby intracelulární hladina odpovídala přibližně osmdesátinásobku normální plazmatické koncentrace).<sup>5</sup> K dalším předpokládaným dopadům antivirového působení farmakologických koncentrací kyseliny askorbové patří schopnost stimulovat produkci interferonu a dalších cytokinů důležitých pro protivirovou obranu a také protizánětlivý účinek. Navíc se vitamínu C připisuje přímé protivirové působení, což bylo ověřeno u řady typů virů.<sup>6–8</sup>



## Uspořádání studie a výsledky

Autoři uvedené studie (Mikirova et al.)<sup>1</sup> zjišťovali účinnost intravenózní podávání vysokých dávek vitamínu C pacientům s infekcí EBV. Šlo o retrospektivní studii, do níž byli zařazeni pacienti z databáze Riordanovy kliniky ve Wicher (Kansas, USA), sérologicky pozitivní na infekci EBV. Výchozí širší skupinu tvořilo 218 pacientů se zvýšenými titry protilátek proti EBV, kteří se na uvedené klinice léčili s diagnózou chronický únavový syndrom, EB viróza nebo infekční mononukleóza. Hlavním sledovaným parametrem byla míra snížení titru protilátek proti EBV ve srovnatelném časovém intervalu. Části pacientů byla podávána série aplikací IVC ve vzestupných dávkách v řádu gramů (minimálně 7,5 g, maximálně 50 g) podle protokolu používaného na pracovišti autorů.<sup>9</sup> Dávkování bylo individuálně přizpůsobeno podle dosažené hladiny kyseliny askorbové v plazmě. U všech pacientů zařazených do léčby IVC byl na počátku studie

vyločen deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD), který je kontraindikací podání IVC.

Vzhledem k retrospektivní povaze studie bylo z širší skupiny pacientů léčených sérií aplikací IVC vybráno 35 osob s dostatečně evidovanými laboratorními daty v průběhu hospitalizace. Pro tuto skupinu byl charakteristický vysoký titr protilátek před zahájením léčby, ale také zvýšený počet lymfocytů, částečně s atypickou morfologií. Při léčbě sérií infuzí IVC došlo v této skupině ke snížení hladin protilátek; průměrná výchozí hladina EBV VCA IgG odpovídala  $80 \pm 55$  AU, po ukončení podávání IVC  $46 \pm 43$  AU. Pokles během léčby byl přibližně 40%, rozdíl byl vysoce signifikantní ( $p=0,001$ ).

Při porovnání skupiny léčené IVC (série 5 a více infuzí) se skupinou, která tuto léčbu nedostávala, byl pokles titru protilátek proti EBV výrazně větší ve skupině léčené IVC: zatímco titr protilátek ve skupině IVC poklesl v průměru o  $46 \pm 39\%$ , v neléčené skupině byl pokles nižší, o  $17 \pm 13\%$ . Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní ( $p < 0,002$ ). Významnou roli také hrál počet aplikací: zlepšení definované jako pokles titru protilátek proti EBV (EA IgG) se zvýrazňovalo s počtem aplikací IVC (pokles o  $2,7 \pm 0,7\%$  na jednu aplikaci,  $p < 0,001$ ). Dalším výsledkem bylo zjištění, že u pacientů s vyšší hladinou vitamínu C je závažnost infekce (vyjádřená titrem protilátek proti EBV) nižší. Pacienti s vyšším titrem protilátek proti EBV (EA IgG, VCA IgM) měli větší depleci vitamínu C (tj. sníženou plazmatickou koncentraci kyseliny askorbové) než pacienti s nižším titrem protilátek; deplece vitamínu C se tedy zvyšovala s rostoucí závažností virového onemocnění. Z toho vyplývá, že pacienti s vysokou hladinou protilátek (a větší deplecí vitamínu C) potřebují pro doplnění chybějícího askorbátu vyšší dávky IVC.

## Závěr

Jak ukázaly výsledky studie, vysokodávkovaný, intravenózně podávaný vitamin C může u pacientů s infekcí EBV urychlit snižování hladiny protilátek proti EBV. Vliv IVC na snížení hladin protilátek (EBV EA IgG, EBV VCA IgM) je v souladu s dříve publikovaným zjištěním, že vitamin C v milimolárních koncentracích působí protivirově. Studie ukázala, že důležitým faktorem je i dostatečný počet aplikací IVC. Dále studie potvrdila, že existuje vztah mezi závažností EBV infekce a deplecí vitamínu C v plazmě. K depleci může přispívat intracelulární oxidativní stres způsobený virovou infekcí, zvýšená spotřeba kyseliny askorbové na potlačení tohoto stresu a zvýšení exprese transportérů, jejichž prostřednictvím vstupuje vitamin C do buněk.

Vysokodávkovaný intravenózně podávaný vitamin C, který přispívá k doplnění chybějícího askorbátu v organismu napadeném virovou infekcí, se jeví podle autorů studie jako vhodná léčebná modalita pro pacienty s onemocněními způsobenými EB virem.

## Literatura

1. Mikirova NA, Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit* 2014;20:725-732.
2. Siegel BV, Morton JL. Vitamin C and immunity: influence of ascorbate on prostaglandin E2 synthesis and implications for natural killer cell activity. *Int J Vitam Nutr Res* 1984;54:339-42.
3. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140: 533-37.
4. Schencking M, Vollbracht C, Weiss G, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of shingles: results of a multicenter prospective cohort study. *Med Sci Monit* 2012;18: CR215-24.
5. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 2006;50:85-94.
6. Furuya A, Uozaki M, Yamasaki H, et al. Antiviral effects of ascorbic acid and dehydroascorbic acids in vitro. *Int J Mol Med* 2008;22:541-45.
7. White LA, Freeman CY, Forrester BD, et al. In vitro effect of ascorbic acid on infectivity of herpesviruses and paramyxoviruses. *J Clin Microbiol* 1986;24:527-31.
8. Cheng LL, Liu YY, Li B, et al. An in vitro study on the pharmacological ascorbate treatment of influenza virus (abstract). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2012;35:520-23.
9. Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, et al. Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *P R Health Sci J* 2003;22:287-90.