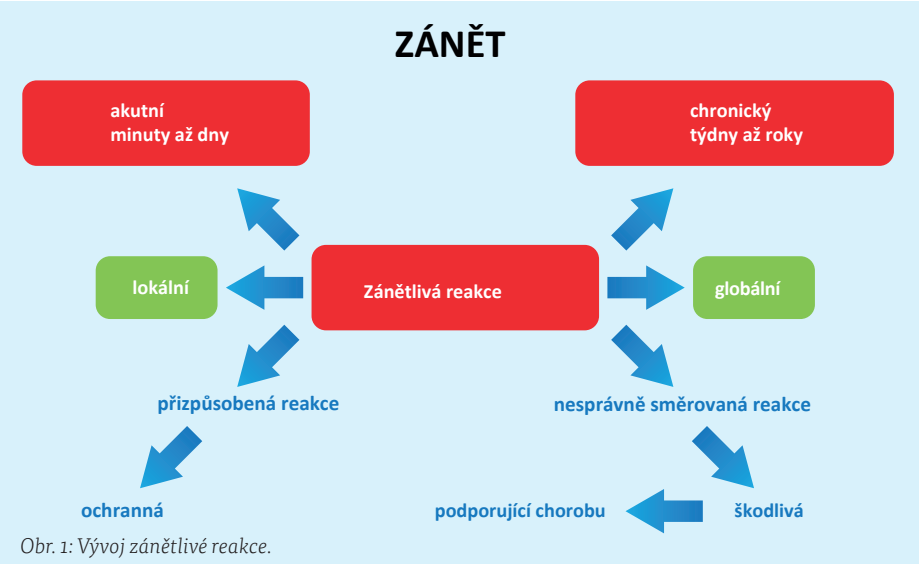
Chronické záněty a mikroimunoterapie

Dr. Bernard Lambert
Nantes, Francie

Za téměř 100 000 let si homo sapiens vyvinul schopnost bránit se proti vnějším a vnitřním útokům prostřednictvím zánětlivé, respektive imunitní reakce. V naší době se však z „přítele“ - ochranného a omezeného zánětlivého procesu až příliš často stává destruktivním a trvalým „nepřítelem“. Jak k tomu došlo? Hlavním důvodem je zejména nedostatečná přizpůsobivost vůči stále škodlivějším podmínkám prostředí (znečištění životního prostředí, pesticidy, různé biocidy, nezdravá strava) a současně změny v regulaci imunitního systému v důsledku různých zátěžových faktorů (včetně opakovaných očkování, vícečetných terapií pomocí antibiotik, imunosupresiv). V následujícím článku je stručně shrnut průběh zánětlivé reakce a jsou vysvětleny různé faktory, které významně přispívají k rozvoji chronického zánětu.



Obr. 1: Vývoj zánětlivé reakce.

Zánětlivá reakce

1. Cévní iniciační fáze:

V počátečním stadiu se zánět projevuje ve formě lokálních příznaků jako je zarudnutí, bolest, otok a přehřátí, které lze připsat rozšíření cév, což souvisí se zvýšeným lokálním prokrvením a zvýšenou propustností cév. To podporuje únik krevní plazmy a imunitních buněk do tkáně. Pokud tento stav přetrvává, mohou se navíc projevit příznaky jako horečka, slabost, ztráta chuti k jídlu, nebo dokonce úbytek hmotnosti.

2. Amplifikační fáze působením buněčných efektorů:

Aktivace zánětlivých buněk vede k uvolnění vazoaktivních aminů (mimo jiné i histaminu a serotoninu) a lipidových mediátorů jako jsou leukotrieny (dráha LOX), prostaglandiny (dráha COX) a PAF (faktor aktivující destičky, platelet activating factor), které mají mimo jiné vazoaktivní účinek a působí chemotakticky. Kromě toho se vylučuje více prozánětlivých cytokinů (IL-1β, TNF-α a IL-6), což podporuje aktivaci a vyplavování dalších zánětlivých buněk. V průběhu zánětlivého procesu také vznikají volné radikály, které se vyznačují pozitivní baktericidní aktivitou, ale mohou rovněž škodlivě působit na buněčnou membránu a nukleové kyseliny.

V průběhu zánětlivého procesu také vznikají volné radikály, které mohou škodlivě působit na buněčnou membránu a nukleové kyseliny.

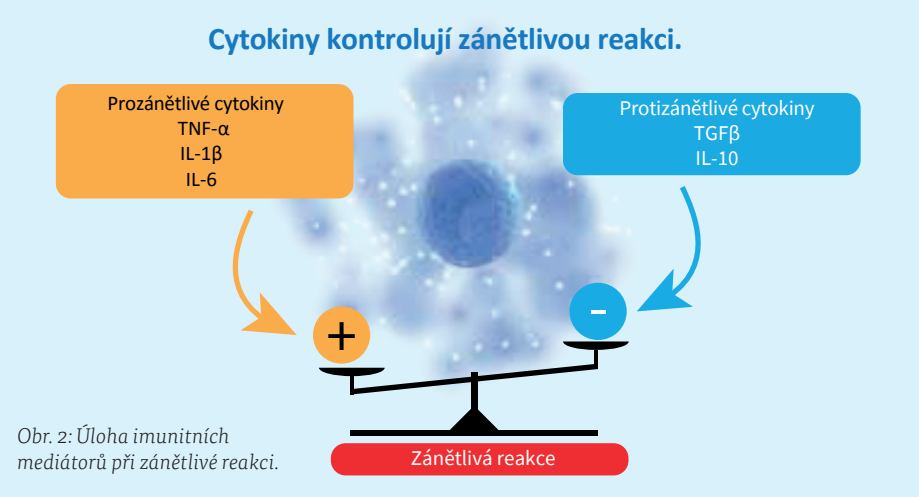
3. Fáze útlumu zánětu prostřednictvím glukokortikoidů:

Tato fáze dočasně omezuje zánětlivou reakci prostřednictvím zpětné vazby, která je zprostředkována různými látkami jako jsou antiproteázy, protizánětlivé cytokiny (TGF-β, IL-10), látky působící proti mediátorům lipidů a lapače radikálů. To podporuje hojení ran a opravu tkání a zajišťuje rovnováhu mezi odbouráváním a syntézou proteinů mezibuněčné hmoty (Obrázek 2).Probíhají-li tyto tři fáze jedna po druhé fyziologickým, respektive adekvátně omezeným způsobem, obnoví se homeostáza. Mnoho rušivých faktorů však zhoršuje jak vrozenou, tak získanou imunitu, a přispívá tak významně k přechodu od akutního k chronickému zánětu.

Rizikové faktory pro chronické záněty

Syndrom zvýšené propustnosti střev (Leaky gut syndrome):

Navzdory schopnosti střevní stěny opravovat sama sebe, jsou poruchy jako je zvýšená střevní propustnost, velmi časté. To je způsobeno zejména tím, že je trvale vystavena velkému množství rušivých faktorů pocházejících především z potravin (mimo jiné z mutovaného pšeničného lepku, průmyslově vyráběných mléčných výrobků obsahujících antibiotika a syntetické hormony, z pesticidů s endokrinními účinky v ovoci a zelenině). Hlavní příčinou zažívacích potíží a dysbiózy však je stres.



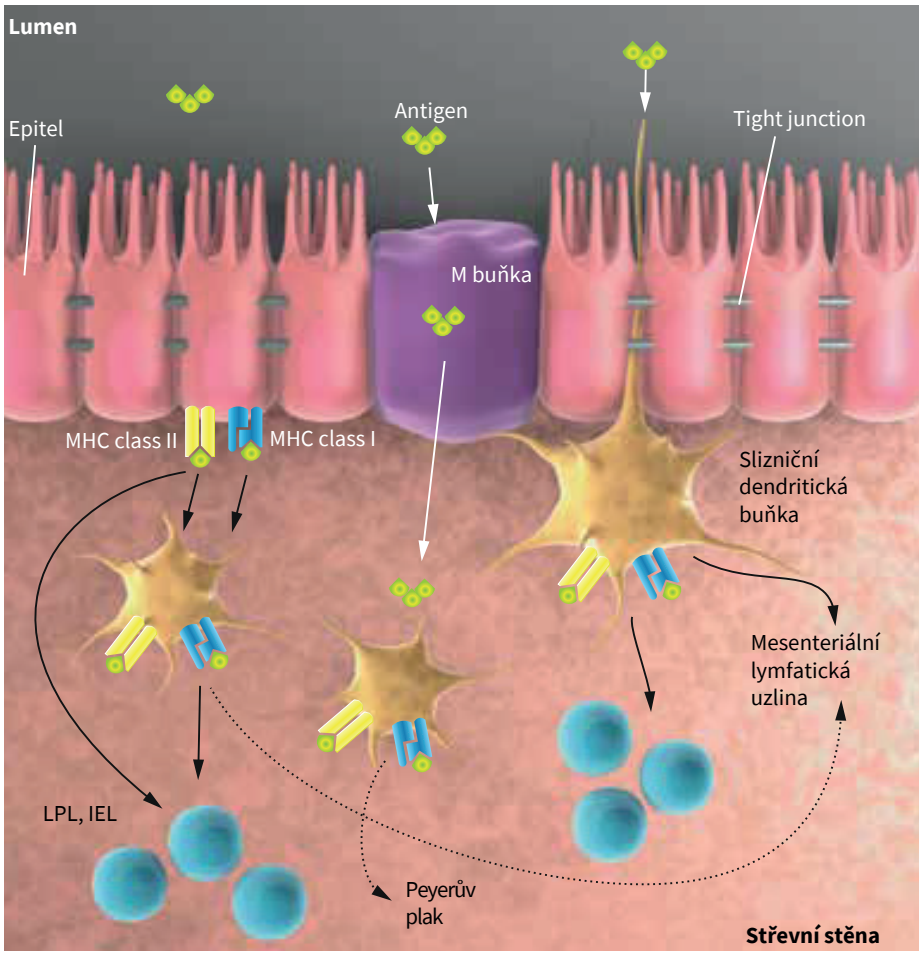
Obr. 2: Úloha imunitních mediátorů při zánětlivé reakci.

Masivní pronikání neúplně natrávených částí potravy a patogenů, toxinů či jiných antigenů přes střevní bariéru alarmuje náš obranný systém (Obrázek 3), což vede k aktivaci kináz a souvisejících signálních drah NF-kB. To vede k indukci tvorby prozánětlivých cytokinů.

Nerovnováha poměru omega mastných kyselin:

Poměr omega-6/omega-3 mastných kyselin je rozhodující pro intenzitu zánětlivé reakce (Obrázek 4). Tradiční způsoby stravování většinou umožňovaly poměr 5:1 (jak je tomu dodnes v Japonsku), avšak v takzvaných vyspělých zemích činí dnes tento poměr 20:1 a v USA dokonce 50:1.

Proto má význam stanovení stavu mastných kyselin v erytrocytech a odpovídajícího podílu omega-6/ omega-3 u chronických onemocnění. Na terapeutické úrovni je důležité snížit příjem nasycených prozánětlivých mastných kyselin z masa, vajec a mléčných výrobků a zvýšit konzumaci omega-3 olejů (řepkový, vlašský, sezamový, lněný a lničkový olej) a ryb (EPA/ DHA).



Obr. 3: Rozpoznání potravinových antigenů ve střevní sliznici (LPL- lymfocyty lamina propria, IEL- intraepiteliální lymfocyty).

Nedostatečná detoxikace cizích látek v játrech:

Různé enzymy jaterního cytochromu P450 přispívají k efektivnímu metabolismu fáze I. Vzhledem k moderní stravě s příliš malým množstvím ovoce a zeleniny však není pro adekvátní průběh reakce fáze II přijímán dostatek živin. Kromě toho jsou naše buňky napadány vysoce toxickými reaktivními meziprodukty, zejména následkem nedokonalé methylace (přeměny toxických sloučenin rozpustných v tucích na látky rozpustné ve vodě pro vylučování ledvinami). Hladina homocysteinu je mimo jiné dobrým ukazatelem detoxikační kapacity v játrech.

Hyperinzulinémie:

Potraviny s vysokým glykemickým indexem charakteristické pro stravu mladé generace jsou považovány za rizikový faktor pro hyperinzulinémii. Inzulin aktivuje signální dráhu NF-kB a tím podporuje uvolňování prozánětlivých cytokinů jako jsou TNF-α a IL-6. Tento zánětlivý fenotyp podporuje vznik inzulínové rezistence a úzce souvisí se vznikem obezity a diabetu 2. typu.

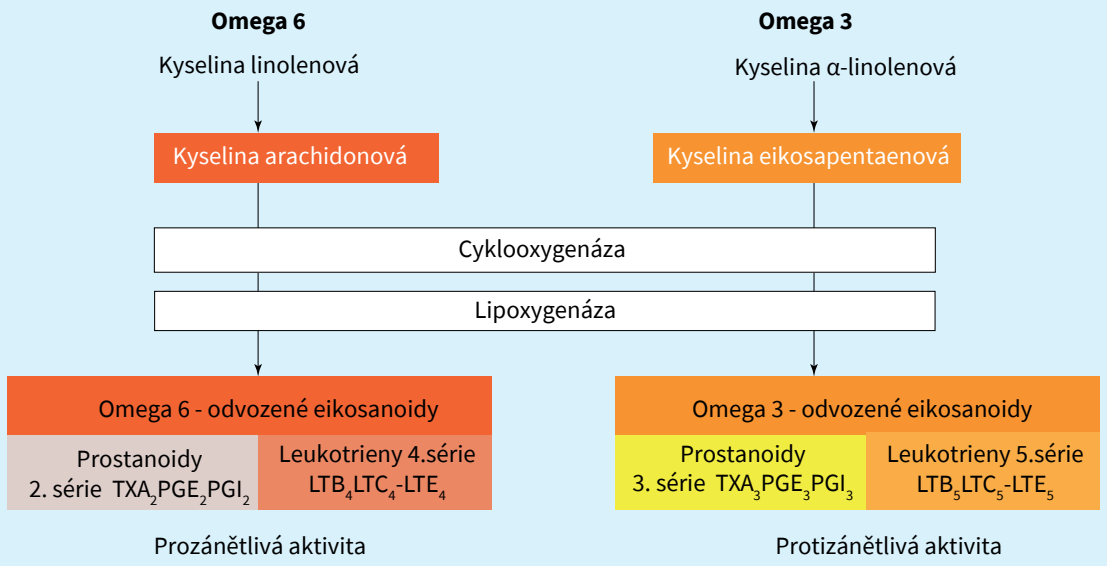
Oxidační stres:

Zánětlivé procesy produkují volné radikály. Ty jsou neutralizovány přírodními antioxidanty, jako je glutathion (GSH), a antioxidačními enzymy, jako je superoxid dismutáza (SOD). Těžké kovy (včetně hliníku a rtuti v některých očkovacích látkách, stříbra a rtuti v zubních výplních) se však vážou na protonovou pumpu mitochondrií a významně zhoršují jejich funkci. Způsobují nárůst množství volných radikálů a zabraňují antioxidačním účinkům. Mělo by se proto přijímat více antioxidantů z ovoce a zeleniny, zejména kyselina alfa-lipoová z brukvovitých rostlin.

Nedostatek vitaminu D:

Nedostatečné vystavení slunci způsobené sedavým režimem při práci a ve volném čase, jakož i nedostatečná konzumace ryb zhoršují syntézu vitaminu D. Ten má tlumivý účinek na dráhu TH17, která se podílí na autoimunitě, jakož i na signální dráhu TH2 podporující alergické stavy.

Snížené hladiny vitaminu D jsou zvláště časté u pacientů trpících syndromem zvýšené propustnosti střev, protože doutnající chronický střevní zánět (tichý zánět/silent



Obr. 4: Prostaglandiny a leukotrieny kontrolují intenzitu zánětlivé reakce.

inflammation) vede k nadměrné spotřebě této mikroživiny.

Laboratorní vyšetření

Jaké jsou v každodenní praxi k dispozici možnosti laboratorních vyšetření pro zaznamenání zánětlivých procesů a poruch imunity?

Proteiny:

V případě méně výrazného zánětu má elektroforéza proteinů jen zřídka vypovídající hodnotu. Proto je výhodnější stanovení některých jiných proteinových ukazatelů, například C-reaktivního proteinu (CRP), který je extrémně citlivým indikátorem zánětu a výrazem mobilizace imunitního systému. Dokonce i hodnoty CRP v rozmezí 3 mg/l mohou ukazovat na chronický průběh, pokud jsou hladiny orosomucoidu a haptoglobinu současně nad normálním rozmezím. Stanovení hodnot IgM, IgG a IgA může být velmi užitečné pro upřesňování diagnózy.

Typizace lymfocytů:

Tuto diagnostickou pomůcku lze použít k hodnocení adaptability imunitního systému na klinickou situaci. Pokud jsou aktivované buňky T8 zvýšeny, poměr mezi cytotoxickými a stárnoucími (senescentními) lymfocyty T8 (T8z/T8s) a rozpustným receptorem interleukinu-2 (sIL-2R), doporučuje se pátrat po chronických, většinou „skrytých“ infekcích.

Cílem mikroimunoterapie je regulovat imunitní reakci a obnovit homeostázu.

Sérologická vyšetření:

Jako smysluplné se jeví sérologické vyšetření pro viry herpes simplex 1 a 2, varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barrové virus (EBV) a cytomegalo-virus (CMV). Rovněž by měla být vyloučena přítomnost chlamydiové infekce. V některých případech je také vhodné provést testy za účelem prokázání následujících mikroorganismů: viry hepatitidy (zejména B a C), parvovirus B19, viry Coxsackie, Bartonella, Toxoplasma gondii a Borrelia.

Typizace HLA:

Existují mikrobiální antigeny, které se svou strukturou podobají vlastním antigenům (včetně molekul HLA). Tím může například virová reaktivace vést prostřednictvím zkřížených reakcí (molekulární mimikry) k autoimunitě u geneticky predisponovaných osob. Uvádíme některé příklady spojení mezi určitými alelami/patogeny HLA a různými chorobami:

- HLA-DR2/DR3 a EBV: lupus
- HLA-DR3 a chlamydie: Sjögrenův syndrom
- HLA-DR4 a EBV, CMV: revmatoidní artritida
- HLA-B27 a EBV, chlamydie, yersinia, borelie, ca-mpylobacter: ankylozující spondylitida (Bechtěrevova nemoc)
- HLA-DR2/DR4 a EBV, bartonelly, borelie: lymeská borelióza
- HLA-DQ6/DR15 a virus hepatitidy B: roztroušená skleróza
- HLA-DQ2/DQ8 a virus Coxsackie A, B, ECHO-virus, virus zarděnek: diabetes typu 1

Přístup mikroimunoterapie k zánětlivým procesům

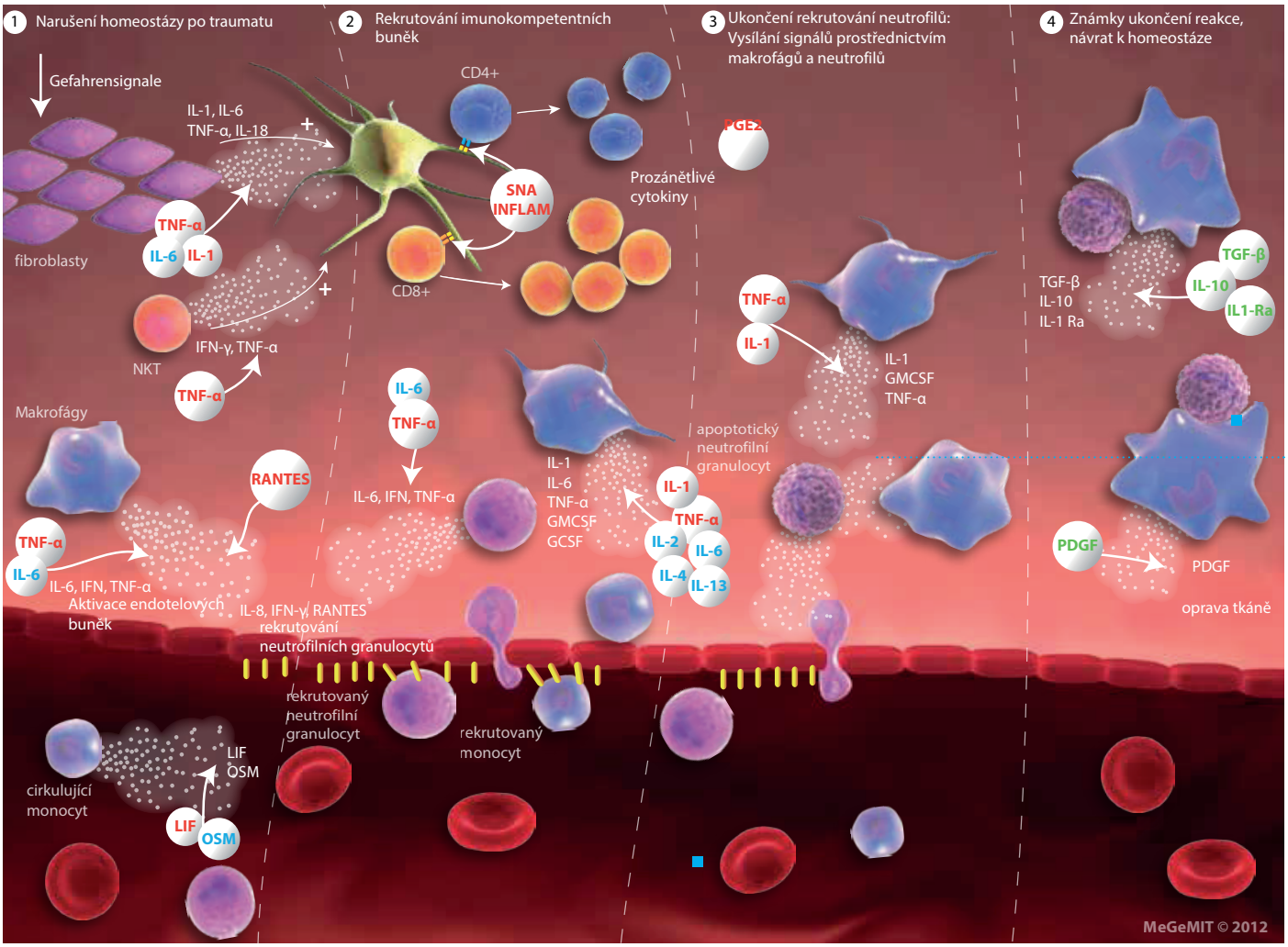
Cílem mikroimunoterapie je regulovat imunitní reakci podáváním imunomodulačních látek v nízkých dávkách (nízkodávková imunoterapie) a obnovit rovnováhu v organismu.

K léčbě nesprávně zaměřených zánětlivých procesů jsou k dispozici dva hlavní mikroimunoterapeutické přípravky:

Přípravek 2LARTH

Díky svým vlastnostem působí přípravek **2LARTH** na různé mediátory nebo imunitní buňky podílející se na zánětu, přičemž sleduje následující cíle (Reig 2014):

- IL-1β a TNF-α: Snížení aktivity těchto cytokinů, které jsou zodpovědné za podporu zánětu, zvýšení vaskulární perme-



Obr. 5: Mechanismus účinku přípravku 2LINFLAM.

ability a odbourání extracelulárního matrixu (mezibuněčné hmoty)

- IL-2: Snížení aktivity tohoto cytokinu za účelem snížení migrace leukocytů, zánětlivého infiltrátu a bolestí
- SNA®-HLA II: Snížení nadměrné exprese HLA-II, aby se zabránilo poškození struktury a ztrátě funkce
- SNA®-HLA I: Útlum nadměrné exprese HLA-I s cílem působit proti progresi nebo chronifikaci zánětlivého procesu
- SNA®-ARTH: Snížení nadměrné exprese prozánětlivých mediátorů

Přípravek **2LARTH** se používá hlavně při akutních zánětech. Doporučené dávkování je, v závislosti na klinickém obrazu, 1 až 4 tobolky denně, dokud se klinický stav nezlepší.

Přípravek 2LINFLAM

Přípravek **2LINFLAM** je zaměřen na zadržení zánětlivé kaskády a odstranění souvisejících metabolických důsledků, přičemž se osvědčil zejména u chronických zánětlivých procesů (Reig 2017) (Obrázek 5). Přípravek **2LINFLAM** přitom rozvíjí svůj účinek na různých úrovních a sleduje mimo jiné následující cíle:

- IL-1β, TNF-α, PGE2, RANTES: Inhibice zánětu snížením aktivity různých prozánětlivých mediátorů. Některé z nich navíc hrají důležitou roli při aktivaci osy HPA, jakož i při endogenní tvorbě kortizolu a mohou podporovat inzulínovou rezistenci a endoteliální dysfunkci.
- LIF: Omezení uvolňování leptinu, který podporuje expresi prozánětlivých cytokinů TH1 a aktivaci makrofágů
- IL-2, IL-4, IL-6, IL-13: Regulace rekrutování lymfocytů
- Oncostatin M: Vyvážení signálních drah zprostředkovaných touto látkou, včetně zvýšené exprese chemokinů
- TGF-β, IL-10, IL-1Ra: Podporování zahájení protizánětlivých signálních drah
- SNA®-INFLAMa-01, SNA®-INFLAMb-01:
- Snížení nadměrné exprese prozánětlivých mediátorů

V závislosti na klinickém stavu se doporučuje užívat 1 až 4 tobolky denně, dokud nedojde ke klinickému, respektive sérologickému zlepšení.

Kazuistika

51letá pacientka trpí bolestmi v iliosakrální a bederní oblasti. Její lékař jí v roce 2016 předepisuje léky proti bolesti a protizánětlivé léky. Intenzivní fyzioterapeutická léčba navíc není vůbec účinná.

V lednu 2017 poskytuje vyšetření HLA pozitivní výsledek na HLA-B27 a RTG potvrzuje ankylozující spondylitidu (Bechtěrevovu nemoc). Léčba nesteroidním antirevmatikem Voltarenem (2 tablety denně) a Pantoprazolem (Inipomp) nemělo žádný účinek. Revmatolog navrhuje léčbu biologickýcm pří-

pravkem Humira (blokátor TNF), který pacient odmítá.

V květnu 2017 se přichází léčit do mé ordinace:

- Zavádí se bezlepková a kaseinová dieta a jsou přijímána terapeutická opatření k regeneraci střevní slizniční bariéry (glutamin + probiotikum).
- Předepisuji také kyselinu alfa-lipoovou a fytoterapii.
- Navíc předepisuji i mikroimunoterapeutický přípravek **2LINFLAM** (1 tobolka/den, 2 měsíce).

Po měsíci lze léčbu přípravkem Voltaren snížit na 1 tabletu denně. Do konce července se bolest snížila o 80 %.

Zařizuji provedení typizace lymfocytů a sérologie:

- Typizace lymfocytů všeobecně zobrazuje nedostatečnou adaptaci imunitního systému (hyporeaktivitu). Množství lymfocytů T4 a T8 je sníženo a poměr T8z/T8s je zvýšen, přičemž hodnoty T8z a T8s se nachází pod normálním rozsahem. Hladina rozpustného receptoru interleukinu-2 (sIL-2R) je zvýšena, což naznačuje vysoké zatížení imunitního systému.
- Při sérologickém vyšetření nelze detekovat protilátky proti chlamydiím. Sérologie EBV ukazuje zvýšené protilátky EBNA1-IgG a VCA-IgG, což společně s vysokou hodnotou sIL-2R naznačuje reaktivaci viru.

Mikroimunoterapie hraje v mé terapeutické strategii důležitou roli, jejím cílem je obnovit funkčnost imunitního systému.

Na základě těchto laboratorních výsledků pacientce předepisuji léčbu pro podporu imunity pomocí přípravku **2LEID**, který se střídá s přípravkem **2LEBV**, přičemž je střídavě užívána 1 tobolka denně po dobu 2 měsíců (srpen a září).

Při další konzultaci (v polovině října) vykazuje pacientka dobrý celkový a emoční stav a má jen menší bolesti, stále však užívá Voltaren dvakrát týdně (přípravek **2LINFLAM** byl pravděpodobně vysazen příliš brzy). Doporučuji jí, aby brala přípravek **2LEID** a **2LEBV** další 4 měsíce. Kromě toho je zintenzivněna nízkoproteinová dieta. V roce 2018 se stav pacientky stabilizoval.

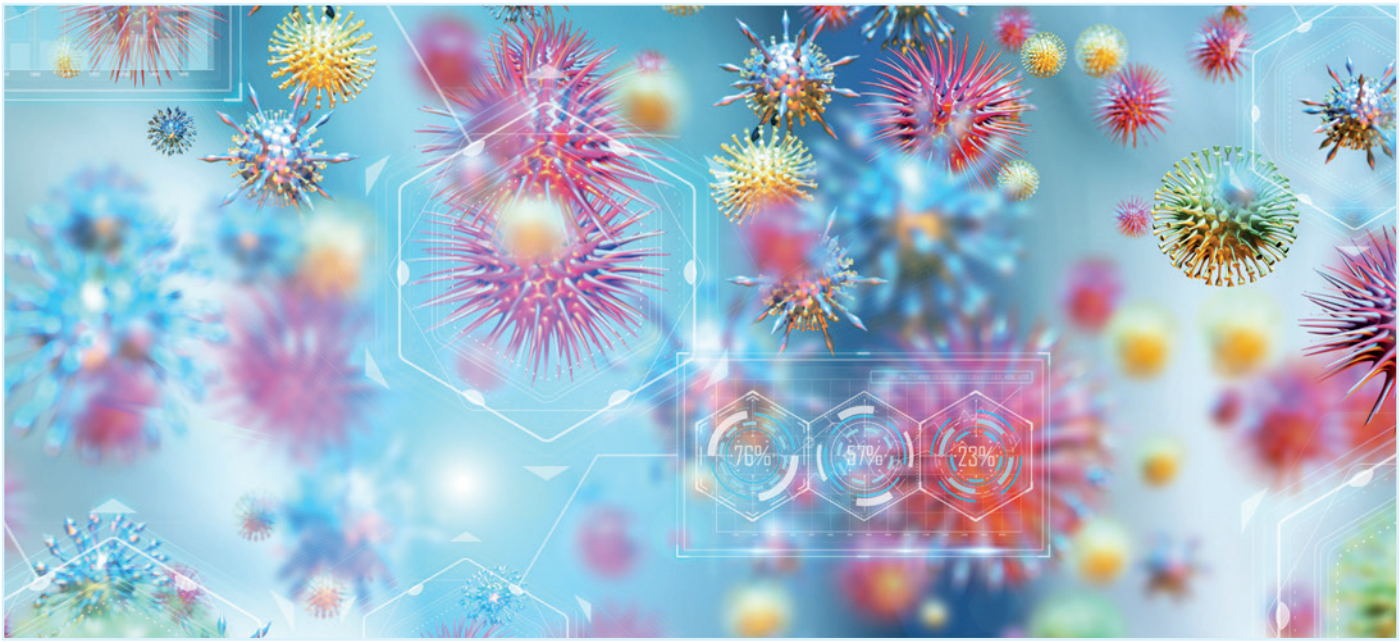
Závěr

V případě chronických zánětlivých onemocnění by měly být diagnosticky vyloučeny faktory, které mohou ovlivnit správné fungování imunitního systému, a měla by být zahájena vhodná terapeutická opatření.

Patří mezi ně syndrom zvýšené propustnosti střev, narušený poměr omega 6/omega 3, nedostatečná detoxikace jater, oxidační stres, hyperinzulinémie a nedostatek vitaminu D. Kromě toho umožňují diagnostické pomůcky, jako je například typizace lymfocytů, detekovat poruchy adaptivní imunitní odpovědi. Typizace HLA na druhé straně umožňuje vyvodit závěry o genetických faktorech.

Mikroimunoterapie hraje v mé terapeutické strategii důležitou roli, jejím cílem je dlouhodobě obnovit funkčnost imunitního systému a homeostázu v organismu. ■

Literatura

1. Reig L. Immunität, Entzündung und Mikroimmuntherapie. MeGeMIT (2014).
2. Reig L. Chronic inflammation and microimmunotherapy. 3IDI (2017).

Přeloženo z Fokus Mikroimmuntherapie 20/2019