

Z uvedeného mechanizmu, ktorý najlepšie vystihuje pojem imunomodulácia, vychádzajú aj **veľmi dobré skúsenosti s využitím „respiračného bakteriálneho lyzátu“ v liečbe atopickej dermatitídy (AD, ekzém)**. Aj u ekzematikov býva infekcia, či už priamo zapálenej kože, alebo celková infekčná chorobnosť faktorom, ktorý limituje celkový stav pacienta. Klinické skúsenosti s použitím bakteriálnych imunomodulátorov u pacientov s AD ukazovali na celkovo zlepšený priebeh. Preto na Slovensku prebehla prospektívna otvorená klinická štúdia, v ktorej sa 2-mesačné podávanie bakteriálneho lyzátu prejavilo vo významnom zlepšení klinického skóre AD.

Autoimunitné choroby sa často uvádzajú ako kontraindikácia imunomodulačnej liečby. Súčasne však vieme, že aj pri autoimunitných chorobách nezvládnuté, najmä opakované infekcie, neraz ako prejav sekundárnej imunodeficiencie navodenej imunosupresívnou liečbou základnej choroby, významne zhoršujú priebeh autoimunity a obmedzujú kvalitu života chorých. Obava pred indikáciou bakteriálnych imunomodulátorov vychádza z teoretického predpokladu stimulácie Th1 imunity, ktorá sa pri autoimunitných chorobách väčšinou nadmerne uplatňuje. **Až po objasnení základného mechanizmu účinku prípravkov z baktérií sa ukázalo, že tieto nepodporujú Th1 bunky, ale bunky T regulačné, ktoré potláčajú nadmernú aktivitu ostatných subpopulácií lymfocytov, vrátane Th1 buniek.** Preto v súčasnosti u pacientov s autoimunitnými chorobami s prejavmi sekundárnej imunodeficiencie využívame imunomodulačný potenciál bakteriálnych imunomodulátorov. Samozrejme, podmienkou takejto indikácie je autoimunita kontrolovaná príslušnou protizápalovou, respektíve imunosupresívnou a/alebo biologickou liečbou.

Zhrnutie

Bakteriálna imunoterapia predstavuje v rukách erudovaného lekára účinnú a bezpečnú liečebnú metódu. Najlepšie výsledky dosahujeme pri komplexnom manažmente pacienta (v prípade indikácie spolu s antialergickou, antiastmatickou, inou imunomodulačnou, prípadne ďalšou – podľa diagnózy – liečbou). Táto liečba prináša okrem zlepšenia zdravotného stavu a kvality života našich chorých aj celkové zníženie priamych a najmä nepriamych zdravotníckych nákladov.

Literatúra

Hrubiško M. Probiotiká a imunitný systém človeka. In: Hrubiško M a kol. Probiotiká ako súčasť imunitného systému človeka. Bonus,

Bratislava 2012; s. 29-56.

Riedl-Seifert RJ (ed) et al. Mucosal Immunology. A basis for new therapeutic strategies. W. Zuckerschwert Verlag GmbH 1998.

Staros EB. Innate Immunity: New Approaches to Understanding Its Clinical Significance. Am J Clin Pathol 2005; 123 (2): 305-312.

Lusardi M. Challenging mucosal immunity with bacterial extract to prevent respiratory infections: an old therapy revisited. Monaldi Arch Chest Dis 2004; 61(1): 4-5.

Hrubiško M. Bakteriálne imunomodulátory vo svetle nových poznatkov. Via practica 2014; 11(3-4): 91-96.

Krčméry S, Hromec J, Gábríšová Z, Tahotný R. Imunoterapia a dlhodobá chemoprophylaxia v prevencii recidivujúcich uroinfekcií u žien. Vnitr Lék 2010; 56(9): 955-960.

Doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., primár OKIA

Vyštudoval III. Lekársku fakultu Karlovej univerzity v Prahe. Po skončení štúdia v roku 1984 nastúpil do Ústavu lekárskej bioniky na Združené lekársko-imunologické pracovisko, kde pracoval pod vedením Doc. Štefana a Nyulassiho, praxoval na I. Internej klinike Dérerovej NsP a v r. 1987 obhájil atestáciu I. stupňa z internej medicíny. V r. 1987-1997 pracoval ako samostatne pracujúci lekár - internista na Internom oddelení NsP Ružinov, kde v r. 1996-7 pôsobil ako zástupca primára, od r. 1989 pracoval aj ako alergológ v príslušnej ambulancii NsP Ružinov. V r. 1992 obhájil atestáciu z klinickej imunológie. V r. 1998-2005 pôsobil v Národnom ústave tuberkulózy a respiračných chorôb ako primár Oddelenia klinickej imunológie a alergológie a súčasne ako ambulantný lekár v tomto odbore. V r. 1998 obhájil v odbore imunológia dizertačnú prácu „Klinický význam peľu tráv, drevín a bylín na území Bratislavy“ a získal titul PhD. V r. 2007 na Trnavskej univerzite (Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce) obhájil habilitačnú prácu na tému „Alergia, klinické prejavy, diagnostika, ovplyvnenie kvality života a liečba“ a získal titul docent v odbore verejné zdravotníctvo. V r. 2009 bol na Vysokej škole svätej Alžbety menovaný do funkcie mimoriadneho profesora pre odbor Laboratórna medicína. Od roku 1996 po súčasnosť pracuje ako primár Oddelenia klinickej imunológie a alergológie v OÚSA Bratislava a od roku 2011 je tiež prednostom Ústavu laboratórnej medicíny SZU a OÚSA. Okrem práce na ambulancii a oddelení sa intenzívne venuje pedagogickej činnosti. Prednáša medikom Slovenskej zdravotníckej univerzity, v postgraduálnych kurzoch, na podujatiach Slovenskej spoločnosti pre alergológiu a klinickú imunológiu, Slovenskej imunologickej spoločnosti a Českej spoločnosti pre alergológiu a klinickú imunológiu, ako aj iných odborných spoločností Slovenskej a Českej lekárskej spoločnosti (odborné semináre, sympóziá, kongresy).



Doc. MUDr. Martin Hrubiško PhD., Oddelenie klinickej imunológie a alergológie OÚSA, Bratislava

Využitie bakteriálnych imunomodulátorov v profylaxii recidivujúcich nerespiračných infekcií

Distribúcia v SR: **7R PANMED** spol. s r.o., Spoločenská 9, 821 04 Bratislava

www.panmed.sk

Využitie bakteriálnych imunomodulátorov v profylaxii recidivujúcich nerespiračných infekcií

Martin Hrubisko

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie OÚSA, Bratislava

Mikroorganizmy, infekcie a antibiotiká

Infekcie sú od nepamäti problémom s ktorým sa musia vyrovnávať všetci ľudia ako jednotlivci, aj celá spoločnosť. Do objavu antibiotík boli infekcie asi najčastejšou príčinou nie iba morbidít, ale aj mortality. Morové a iné epidémie zahubili niekedy tisíce, inokedy aj desaťtisíce ľudí. Keď sir Fleming v 20 rokoch 20. storočia objavil penicilín a syntéza ďalších látok s antibiotickou účinnosťou nedala na dlho seba čakať, niektorí lekári neskromne predpokladali, že problém ľudstva s infekciami je navždy minulosťou. Bol to však jeden z najväčších medicínskych omylov ľudstva. **Mikroorganizmy získavajú vo vysokom percente voči väčšine antibiotík postupne rezistenciu.** Navyše, stále viac si uvedomujeme ambivalentnosť antibiotickej liečby, ktorá na jednej strane pomáha liečiť a zachraňovať životy, na druhej strane nevhodným spôsobom zasahuje do prirodzených obranných reakcií makroorganizmu. Antibiotická liečba ničí fyziologickú črevnú mikroflóru. Ako sme už neraz zdôrazňovali, fyziologická mikroflóra tým, že ovplyvňuje reaktivitu imunitných buniek (najmä buniek prezentujúcich antigén, APC) na spracúvané antigény, významne ovplyvňuje imunitnú odpoveď (IO)⁽¹⁾. V prípade nedostatočnej prirodzenej mikroflóry a pri premnožení patogénov sa mení spektrum cytokínov produkovaných APC, a tak aj celá IO. **Zbytočne volená antibiotická liečba bráni prirodzenému priebehu infekcie, pri ktorom dochádza k pozitívnej stimulácii imunity,** ktorá nás chráni pred opakovanou infekciou. Navyše, čím dlhšie (a čím častejšie) sa antibiotiká používajú, tým viac mikroorganizmy získavajú voči mnohým antibiotikám rezistenciu, podliehajú selekčnému tlaku - prežívajú odolné patogénne druhy. **Nepřítomnosť dostatočného množstva** laktobacilov, bifidobaktérií a niektorých ďalších mikroorganizmov pravdepodobne zohráva významnú úlohu pri vzostupe výskytu alergie, autoimunity a asi aj ďalších chorôb z imunitnej dysregulácie⁽¹⁾.

Antibiotiká sa používajú aj vo veterinárnej medicíne a pri konzervovaní potravinárskych výrobkov, čo ešte viac zaťažuje antimikrobiálnymi látkami celé životné prostredie a ďalej prispieva k antibiotickej rezistencii, ktorá bude v nadchádzajúcich desaťročiach veľkou medicínskou výzvou. Vývoj nových antibiotík sa však výrazne spomalil a v najbližších rokoch sa na tomto poli neočakávajú

prevratné novinky. Jedným z riešení je racionálna indikácia antibiotík (nepredpisovať pri prechladnutí!) a **zvažovanie imunomodulačnej alternatívy.**

Imunoterapia, imunomodulačná liečba

Do imunitnej reakcie môžu zasahovať mnohé biologické, chemické a fyzikálne faktory. Pojem imunoterapia zastrešuje všetky postupy, ktorými zasahujeme do funkcií imunitného systému, či už s cieľom podpory (posilnenia, stimulácie) v prípade imunodeficiencie alebo za účelom jeho potlačenia (supresie) v prípade autoimunity či alergie. Na pomenovanie zásahu do imunitného systému sa vytvoril rad pojmov (imuno - modulácia, manipulácia, reštaurácia, regulácia, supresia, stimulácia, potenciácia, deviácia, ďalej hyposenzibilizácia, vakcinácia...), ktoré sa často vzájomne viac alebo menej prekrývajú. Tak napríklad podávanie lyzátov či iných produktov z baktérií je imunomodulačným, imunostimulačným, imunorešturačným aj vakcinačným postupom. Pri mnohých nozologických jednotkách sa môžu prelínať črty imunodeficiencie s imunitnou dysreguláciou, či už v zmysle alergie, autoimunity alebo oboch. V takom prípade sa snažíme o imunonormalizáciu, respektíve imunomoduláciu.

Pojem imunomodulačná liečba vyjadruje skutočnosť, že daným terapeutickým zásahom imunitnú odpoveď v prípade deficiencie podporíme, avšak nestimulujeme ju neželaným smerom, modulujeme ju v zmysle normalizácie napríklad v prípade alergie a/alebo autoimunity. Typickým príkladom imunomodulačných farmák sú neživé prípravky z baktérií - lyzáty, proteoglykánové a alebo ribozómové prípravky. Lyzáty sa síce ťažko definujú z pohľadu presného stanovenia všetkých obsiahnutých zložiek, na druhej strane je však práve toto z pohľadu imunológie výhodou. **Lyzáty obsahujú všetky zložky potrebné pre imunomoduláciu - okrem ribozómov a proteoglykánov aj ďalšie štruktúry bunkovej steny, cytoplazmy, organel a bukového jadra baktérií,** najmä polysacharidy, mukopeptidy, teichoovú kyselinu, polyzómy a baktériovú DNA⁽²⁾.

Mechanizmy účinku imunomodulátorov z baktérií

Používanie bakteriálnych imunomodulátorov vychádzalo v minulosti z empirie, keďže mnohé z imunitných mechanizmov ktoré v súčasnosti považujeme za základné, neboli ešte známe. Zo začiatku išlo skôr o klasické bakteriálne vakcíny podávané parenterálne a až **s rozvojom poznatkov o slizničnej imunitě sa postupne rozširovalo orálne užívanie.** Definitívne sa mechanizmy

účinku a z nich vyplývajúce možnosti klinického použitia pochopili až s rozvojom nových poznatkov o neadaptívnej imunitě, najmä o interakcii tzv. mikrobiálnych vzorov (ide o vyššie uvedené molekuly obsiahnuté v bakteriálnych lyzátach, ktoré sa u vyšších organizmov nevyskytujú a preto fungujú ako „signál nebezpečia“) s vzorovými receptormi, ktorými sú vybavené všetky tzv. strážne a nárazníkové bunky, najmä bunky prezentujúce antigén, epitelové a endotelové bunky^(3, 4). Po väzbe mikrobiálnych vzorov so svojimi receptormi uvedené bunky produkujú cytokíny riadiace imunitnú odpoveď. **Po orálnom podaní bakteriálnych antigénov dochádza týmto mechanizmom k stimulácii lymfatického tkaniva asociovaného s črevom (GALT, Peyerove plaky), z ktorého potom aktivované imunitné bunky (predovšetkým T lymfocyty a dendritové bunky) recirkulujú do rôznych častí lymfatického tkaniva asociovaného s mukózou (MALT), či už sliznice dýchacích ciest, uropetického traktu alebo pohlavných orgánov⁽²⁾.** Baktériové lyzáty sa pripravujú fyzikálnou alebo chemickou lýzou industriálne kultivovaných druhov / kmeňov baktérií a obsahujú všetky dôležité imunogénne komponenty bakteriálnych buniek. Konečný purifikovaný a lyofilizovaný produkt obsahuje najmä kyslé proteíny, peptidy a aminokyseliny molekulej veľkosti od niekoľko 100 do niekoľko 100000 Daltonov (hlavný pik pri gélovej filtrácii je medzi 7-8 kD).

Klinické využitie imunomodulátorov z baktérií

Hlavnou indikáciou imunomodulátorov z baktérií sú recidivujúce infekcie, využívajú sa však aj ako imunomodulačné lieky, napríklad u alergikov (ďalej). Antibiotiká zvyčajne pomôžu zvládnuť konkrétny prípad infekcie, nedokážu však zabrániť jej opakovaniu. U jedincov so sklonom k recidivujúcim infekciám neuvážaná, opakovaná či prolongovaná preskripcia antibiotík vedie k dysmikróbii a vzniku rezistentných bakteriálnych kmeňov, navyše, neindikovaná antibiotická liečba vedie k nekompletnej imunitnej odpovedi. Okrem toho, **infekcia býva častým provokujúcim faktorom zhoršenia chronických ochorení** a tak je faktorom významne ovplyvňujúcim nie iba aktuálnu kvalitu života postihnutých, ale aj ďalšiu prognózu vývoja chronických chorôb. Recidivujúce infekcie preto predstavujú klinický aj pracovno-sociálny problém civilizovaných krajín.

Klinickú účinnosť bakteriálnych imunomodulátorov v prevencii recidivujúcich infekcií preverila dlhoročná prax aj klinické štúdie, či už otvorené alebo placebom kontrolované. Najviac prác sa venovalo pacientom **s chronickými respiračnými ochoreniami,** mnohé sa

však zamerali aj na oblasť chronických **recidivujúcich infekcií uropetického systému,** najmä dolných močových ciest, niektoré aj na **chronické kožné choroby,** ktorých častým zhoršujúcim faktorom býva infekcia⁽⁵⁾. V prevencii recidivujúcich respiračných infekcií prípravky z baktérií okrem imunológov bežne využívajú aj praktickí lekári. Na tomto mieste by sme teda radi pripomenuli možnosť širšieho klinického využitia.

Častým problémom v ambulanciách praktických lekárov, urológov, gynekológov a imunológov sú recidivujúce infekcie dolných aj horných močových ciest (urinary tract infections – URI). Antibiotiká alebo chemoterapeutiká síce vyriešia akútny problém, nezabránia však relapsom. Pri opakovaných relapsoch URI sa odporúča dlhodobá chemoprofylaxia (zvyčajne chinolónmi), táto sa však spája so selekciou rezistentných uropatogénov a spôsobuje dysmikróbiu. Porovnateľne účinnou a bezpečnejšou alternatívou je profylaxia URI pomocou bakteriálnych imunomodulátorov⁽⁶⁾. **Ukazuje sa, že rovnako účinné ako podávanie vakcín vyrobených z uropatogénov (autovakcíny alebo komerčne dostupné prípravky) sú lyzáty vyrobené z respiračných patogénov.** Predpokladáme, že sa významne uplatňuje **efekt na základné mechanizmy neadaptívnej imunity** (vyššie uvedená interakcia molekulových vzorov mikroorganizmov so vzorovými receptormi), **ktorých následkom sa stimuluje tvorba protilátok aj voči mikroorganizmom, ktorých antigény nie sú v prípravku obsiahnuté.** V praxi účinnosť lyzátu vyrobeného z respiračných patogénov v profylaxii urolinfekcií ukázala štúdia slovenských autorov⁽⁶⁾.

Klinickí imunológovia majú veľmi dobré skúsenosti s využitím bakteriálnych imunomodulátorov aj u alergikov a dokonca aj u pacientov s autoimunitnými chorobami. Je všeobecne známe, že atopikov charakterizuje väčšia alebo menšia porucha neadaptívnej aj adaptívnej imunity, čoho klinickým dôsledkom je zvýšená chorobnosť našich alergikov. V praxi to znamená, že napriek optimálne nastavenej protialergickej liečbe, alebo liečbe astmy sa stav nezlepšuje, pretože pacient „ide z prechladnutia do prechladnutia“. Neraz sa stretáme s pacientmi, ktorí pred vyšetrením u nás užívali vyše 10 antibiotických kúr za rok. V takýchto prípadoch **u často chorých alergikov používame bakteriálne imunomodulátory v opakovaných kúrach, aj 2x ročne, viac rokov po sebe. Po opakovanej liečbe a následnom poklese infekčnej chorobnosti pozorujeme aj zlepšenie základnej alergickej choroby.** Opakovaná imunomodulácia prípravkami z baktérií sa nám osvedčila najmä u často chorých astmatikov a pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc.