

## Imunologie 1998

## IV. Chronický únavový syndrom

**Chronický únavový syndrom**

MUDr. Martin Nouza, CSc.

**Chronický únavový syndrom** (CFS - chronic fatigue syndrome), některými skupinami nazývaný chronický únavový a imunitní dysfunkční syndrom (CFIDS - z anglického "chronic fatigue and immune dysfunction syndrome"), je komplexní onemocnění charakterizované nezměrnou **únavou**, hlubokým vyčerpáním, naprostou ztrátou výdrže a celou řadou dalších příznaků. Přesto, že o tomto onemocnění bylo již opakovaně referováno i v domácí literatuře, přesto, že se řada lékařů tomuto onemocnění zvýšeně věnuje, jsme stále svědky malé informovanosti, která vede k nejistotě v přístupu lékařů k nemocným a z ní pramenící malomyslnosti, skepsi, někdy i bagatelizaci jejich problémů. Proto bude jistě užitečné znovu zopakovat základní vědomosti o CFS, doplněné novinkami i názory odborníků různých specializací.

CFS je totiž nepochybně **onemocnění multidisciplinární povahy**, zasahující svými projevy do řady odborností, zvláště neurologie, revmatologie, endokrinologie, gynekologie, psychologie a psychiatrie. Dominantní roli při péči o nemocné s CFS ovšem mají vedle lékařů první linie zvláště internisté a imunologové. Souvisí to s tím, že mezi nejrůznějšími obtížemi a příznaky nemocných jsou projevy imunopatologických procesů (od imunodeficitů až po autoagresivitu) přítomny prakticky vždy a ve všech fázích onemocnění.

K nejčastějším **příznakům CFS** patří vedle již zmíněné a nezbytně přítomné únavy **subfebrilie**, zvyšující se obvykle po tělesné nebo psychické zátěži, dlouhodobé **bolesti v krku**, zvětšení a citlivost **mízních uzlin** (většinou na krku za kývači), spontánní **svalové bolesti** a bolestivost při pohmatu, **bolesti hlavy**, (nejčastěji v čele či za očima), otoky a **bolesti** malých i velkých **kloubů**, většinou ovšem bez patologického rentgenologického nálezu. Časté jsou i **poruchy spánku**, **deprese** a další neurologické a psychické změny (světloplachost, špatná soustředivost, porucha všítipivosti nových poznatků), poruchy vidění, předrážděnost, napětí, pocit vnitřního neklidu a úzkosti. Závazné podmínky pro stanovení diagnózy CFS (tzv. Holmesova kritéria), byly poprvé publikovány v r. 1988. V roce 1994 byla tato kritéria oficiálně revidována a následně uveřejněna jako volnější, méně restriktivní definice CFS (tzv. Fukudova kritéria).

Tato definice charakterizuje CFS takto (tab. 1):

1. Klinicky zhodnocená, nevysvětlená **chronická únava** (trvající déle než 6 měsíců), trvalá nebo stále se vracející, nově se objevivší, nebo s určitelným začátkem (není celoživotní). Tato únava není důsledkem tělesné zátěže, není významně ovlivněna odpočinkem a vede k podstatnému omezení dříve dosahované úrovně v zaměstnání nebo vzdělávání a v sociálních nebo osobních aktivitách.

2. Současný **výskyt 4 a více subjektivních příznaků**, přetrvávajících po dobu 6 a více po sobě jdoucích měsíců a nepředcházejí manifestaci únavy: subjektivně vnímané významné zhoršení krátkodobé paměti nebo koncentrace, podstatně omezující úroveň dřívějších aktivit; bolesti v krku; bolestivé krční nebo axilární

lymfatické uzliny; bolesti svalů; bolesti více kloubů bez jejich otoku nebo zarudnutí; bolesti hlavy, mající jiný charakter a intenzitu než dříve; spánek, nepřinášející osvěžení; vyčerpání po fyzické zátěži, které přetrvává déle než 24 hod.

Tab. č. 1: Kritéria pro diagnózu CFS, *Fukuda 1994*

1. Únava > 6 měsíců
2. Přítomnost 4 a více příznaků:
Zhoršení paměti nebo koncentrace
Bolesti v krku
Bolestivé lymfatické uzliny
Bolesti svalů
Bolesti kloubů
Bolesti hlavy
Neosvěžující spánek
Neurologické a psychické obtíže
Zhoršení únavy po námaze

**Popisy onemocnění připomínajících CFS** jsou staré již několik století. Přesto je CFS považován za "nemoc 20. století", a to nejen proto, že byl jako chorobná jednotka akceptován až v závěru našeho století, ale i vazbou na další "moderní" polymorfní onemocnění, např. syndrom mnohočetné přecitlivosti na chemické látky (multiple chemical sensitivity - MCS), chorobu nemocných interiérů (sick building syndrome - SBS) a také fibromyalgii. Všechny tyto chorobné jednotky mají společný příznak velké únavy i další shodné obtíže. Liší se pouze ve frekvenci jejich vyjádření. Je pravděpodobné, že vyvolávající nebo spouštěcí mechanismy mohou být jak u CFS, tak i dalších "nemocí 20. století", společné. Lze říci, že jde o do jisté míry jednotné **nepřiměřené odpovědi** lidského organismu **na různé nepříznivé podněty**.

CFS **postihuje** lidi všech etnických, socioekonomických a věkových skupin. Převažují jedinci s velkým smyslem pro povinnost a odpovědnost, kteří jsou zvyklí podávat maximální výkon, nešetří se, neumějí odpočívat a přepínají své síly. Jde tedy obvykle o velmi pracovité a často ambiciózní lidi. Většina diagnostikovaných případů zahrnuje ženy ve věku 25 - 45 let. Postižení však mohou být i muži a děti každého věku.

Informace o **výskytu CFS** nejsou dosud k jednoznačně dispozici, z dosavadních epidemiologických studií se prevalence CFS udává mezi 3-37 nemocnými na 100 000 obyvatel. Podle jiných studií by výskyt mohl být desetinásobně vyšší. CFS tedy patří k častým chronickým onemocněním dnešních dní. Je např. stejně častý jako roztroušená mozkomíšni skleróza. Údaje z USA hovoří o **375 % nárůstu** onemocnění za posledních pět let. Není to však projevem epidemického šíření, ale spíše častějším stanovení diagnózy při vzrůstající informovanosti lékařů a zdravotnických institucí.

**Příčina CFS** není dosud známa. Nejpravděpodobnější jsou dvě hypotézy, jejichž mechanismy se patrně prolínají. První předpokládá existenci zatím nezjištěného (známého či neznámého) **infekčního původce**.

K úvaze o infekčním původu CFS vedla lékaře a epidemiology četná historická pozorování malých epidemií, a současný výskyt několika i většího počtu případů v rodině, ve školách nebo pracovištích. Na infekční původ by mohl poukazovat i častý (až v 70 % případů) náhlý začátek obtíží.

Jednoznačná souvislost s předcházející infekcí však doposud nebyla prokázána, naopak převažuje názor, že aktivace chronických virových infekcí (např. EBV, CMV, HSV) představuje následek a průvodní jev onemocnění, charakterizovaného poruchou imunologického dohledu.

Druhá hypotéza předpokládá u CFS primární **komplexní imunitní poruchu**. Současný výzkum totiž odhalil významnou spoluúčast poruchy imunity na rozvoji onemocnění. Přesná povaha této komplexní a nespecifické poruchy není však dosud plně objasněna. Jisté je, že u nemocných s CFS lze jednoznačně prokázat **imunodeficit** s projevy recidivujících a protrahovaných infekcí horních cest dýchacích, močových cest, u žen opakovaných gynekologických zánětů. Častá je chronická sinusitida, nezřídka s projevy sinobronchiálního syndromu a recidivující projevy labiálního i genitálního herpesu. Je známou klinickou zkušeností, že u nemocných s atopií je průběh CFS obvykle těžší.

Na vzniku onemocnění se ovšem podílí řada dalších faktorů. CFS vzniká obvykle u jedinců s **vrozenou vnímavostí**, někdy po prodělání známé či neznámé **infekce** a za spolupůsobení akutního nebo déletrvajícího **stresu**. Postupně se rozvíjí bludný kruh vzájemně se ovlivňujících patogenetických vlivů - nepříznivých faktorů zevního prostředí, opakovaných infekcí s nesprávnou a nedostatečnou imunitní odpovědí, aktivace chronických virových infekcí a velké či opakované **psychické zátěže**.

O škodlivosti stresu a jeho závažných následcích bylo už mnoho napsáno. Je např. známo, že stres oslabuje imunitní systém a zvyšuje náchylnost k různým chorobám. Fyzický i emoční stres (fyzické přetěžování, chirurgický zákrok, ztráta blízkého člověka, ztráta zaměstnání, stěhování...) často předchází nebo přímo stojí na počátku CFS, později zhoršuje jeho průběh a nezřídka se podílí na nových relapsech již stabilizovaného onemocnění.

Velmi často se setkáváme s názorem, že příčiny CFS leží v poruše psychické reaktivity a že nemocní s CFS patří výlučně do **psychiatrické péče**. Jisté je, že CFS se některými svými projevy překrývá s úzkostnými, depresivními nebo organickými poruchami. Pokud tyto projevy předcházejí rozvoj celého komplexního onemocnění, neměli by tito nemocní být řazeni pod diagnózu CFS. Pokud se však u nemocných s CFS projeví psychické poruchy, jsou hodnoceny jako sekundární reakce na působení nepříznivých faktorů (bolesti, únavy, rozpadu životních jistot, problémů v rodině či zaměstnání, ztráty pocitu zdraví, úspěchu, výdělku...), případně i jako důsledek infekčního působení nebo psychoneuroimunologických pochodů. Některé další uvažované etiopatogenetické mechanismy jsou uvedeny v tab. 2.

Tab.č. 2: Některé teorie o vyvolání či spuštění CFS

- Infekční původce
- Imunitní porucha
- Fokální infekce
- Stres
- Porucha CNS
- Porucha spánku
- Psychická porucha
- Porucha svalového metabolismu
- Chybění některých aminokyselin
- Autoimunitní onemocnění
- Nedostatek estrogenů
- Silikonové implantáty
- Hypotenze

### Toxicita amalgámu

Mnoho akutních i chronických onemocnění je provázáno příznakem únavy. Komplexní vyšetření nemocného by proto mělo vyloučit infekční mononukleózu, lymeskou boreliózu a další chronické infekce, roztroušenou mozkomíšní sklerózu, hypotyreózu a systémová autoagresivní onemocnění (např. systémový lupus erytematoses, dermatomyositidu). Pečlivé internistické vyšetření musí vyloučit anémii a závažná postižení či dokonce selhávání funkce životně důležitých orgánů - srdce, jater a ledvin, alkoholismus či jinou drogovou závislost, nedostatek vitamínů (především skupiny B) a důležitých prvků (železa, hořčíku, selenu).

Samozřejmostí při vyšetření nemocného s podezřením na CFS je **podrobná anamnéza a pečlivé fyzikální vyšetření**. Mělo by být provedeno EKG a RTG vyšetření hrudníku, pravidelně sledována sedimentace erytrocytů, opakovaně prováděno chemické vyšetření moči a mikroskopické vyšetření močového sedimentu, krevní obraz se stanovením rozpočtu leukocytů, biochemické vyšetření jaterních enzymů, základních minerálů, urey, kreatininu a určována tyreoidální funkce. Celkové vyšetření je třeba doplnit **klinickým a laboratorním imunologickým vyšetřením** - imunoglobuliny kvantitativně, imuno elektroforéza krevního séra, jednotlivé složky a aktivita komplementu, cirkulující imunokomplexy, základní autoprotilátky, C-reaktivní protein, ASLO a Latex, subpopulace T lymfocytů a B lymfocyty, protilátky proti EBV, CMV, HSV a HIV. I z tohoto výčtu vyplývá potřeba **spolupráce terénních lékařů se specializovanými pracovišti**.

Doposud nebyla nalezena plně účinná **léčba**, která by přinesla efekt u každého nemocného: souvisí to pochopitelně se zatím neznámou příčinou onemocnění. V první řadě se snažíme zasáhnout a ovlivnit přítomnou infekci a imunitní poruchu. Dále se snažíme navrátit psychickou rovnováhu, léčit poruchy spánku, tlumit bolesti a zažívací obtíže. Doplnujeme chybějící vitaminy a minerály, využíváme i další užitečné přírodní látky. Pomocí psychoterapie i farmakoterapie aktivizujeme nemocné. Jsme přesvědčeni, že naprosto nezbytný je **komplexní přístup** k pacientovi v duchu nejlepších tradic české medicíny; tzn., že každého nemocného s CFS je nutné vidět jako celek a jako celkovou poruchu řešit i jeho onemocnění. Léčebný postup nemůže být tudíž pro všechny nemocné stejný, je nezbytné ke každému z nich přistupovat individuálně. Není proto jednoduché navrhnout obecné léčebné schéma; každý lékař navíc postupuje podle svých zkušeností.

Nemocným **velmi pomáhá vědomí**, že nejsou se svými problémy osamoceni. Je pro ně důležité, že mají při sobě blízkého člověka, který jim rozumí, chápe jejich situaci a je připraven jim kdykoliv pomoci. Pomáhá jim také, že mají svého lékaře, kterému plně důvěřují. Podstatnou podporu pro ně představuje i fakt, že se mohou setkávat s podobně postiženými lidmi. Získávají tak důležité informace, vyměňují si zkušenosti a učí se jeden od druhého. U nás vznikly a pracují **pacientská sdružení**, která nabízejí svým členům velice potřebnou pomocnou ruku. Pořádají přednášky odborníků, rehabilitační cvičení, právní poradenství, vydávají bulletin.

Není nic horšího než situace nemocného, zdrceného a ožebračeného svou chorobou, opuštěného od partnera a přátel, nepochopeného dětmi a zrazeného i svými lékaři...

### Literatura:

**Chronic fatigue syndrome.** Information for physicians. National institute of allergy and infectious diseases, National institutes of health, Bethesda, 1996.

**Chronic fatigue syndrome.** Report of a joint working group of the Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists and General Practitioners, London, 1997.

**Fučíková, T.:** Klinická imunologie v praxi. Druhé, přepracované vydání, Galén, Praha, 1997, s.108-113.

**Fukuda, K., et al.:** The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann. Intern. Med.*, *121*, 1994, s.953-959.

**Holmes, G. P., et al.:** Chronic fatigue syndrom: a working case definition. *Ann. Intern. Med.*, *108*, 1988, s.387-389.

**Nouza, M.:** Co je a co není chronický únavový syndrom. In: Honzák, R. (ed.): Kde se stala chyba? Kazuistiky I., Galén, Praha, 1997, s. 59-68.

**Steidl, L., Kubičková, J., Bystroň, J.:** Chronický únavový syndrom. *Prakt. Lék.*, *73*, 1993, s.134-139.

### Chronický únavový syndrom a imunita

MUDr. Martin Nouza, CSc., MUDr. Jaroslav Svoboda

Imunitní systém člověka tvoří spolu s nervovým a endokrinním systémem pomyslný "triumvirát", který ve vzájemném úzkém propojení řídí nejdokonalejší - přitom ovšem i nejzranitelnější - výtvar přírody. Porucha imunitního systému hraje pravděpodobně zásadní roli v etiopatogeneze CFS, uplatňují se však i poruchy dalších dvou systémů.

Navzdory usilovnému hledání nebyla prokázána jediná imunologická laboratorní odchylka, která by byla pro CFS typická. Přesto je významnou spoluúčast imunitní poruchy na rozvoji onemocnění nepochybná. Přesná povaha této jistě komplexní a nespecifické poruchy není dosud plně prokázána. Sami jsme získali tu zkušenost, že v anamnéze nemocných s CFS velmi často nacházíme v předškolním věku údaj o opakovaných, oboustranných **zánětech středního ucha** (vzácné nejsou údaje o 5-10 paracentézách, ale i padesáti!). Ve školním věku dochází k obvykle mírným recidivujícím katarům horních cest dýchacích, zvláště sinusitidám se sinobronchiálním syndromem. V pubertě obvykle nastává zlom; infekce jsou častější (syndrom infekční mononukleózy a jeho následky), ale nejčastější je klasický, náhle vzniklý, nebo postupně se rozvíjející klinický obraz CFS.

Při imunologickém vyšetření nemocných zjišťujeme nejčastěji **snížení hladiny protilátek** v třídě IgA a zvýšení v třídě IgM. Protilátky třídy IgA chrání především sliznice, a proto se u nemocných s CFS setkáváme s častými infekcemi právě na sliznicích (průdušky, trávicí ústrojí, močové cesty, genitální ústrojí). Po kontaktu s novými mikroorganismy se v těle jako první vytvářejí protilátky třídy IgM, teprve později se začnou "přesmykem" tvořit protilátky tříd IgG a IgA. U nemocných s CFS tento přesmyk velmi často vázne, což je výsledkem závažného poškození tzv. buňkami zprostředkované imunity.

Porucha **buněčné imunity** podmiňuje i nápadné snížení počtu pomocných T lymfocytů (CD4+ buněk), obvykle se současným zvýšením počtu i aktivity CD8+ T lymfocytů. Ty mají za normální situace cytotoxické vlastnosti a likvidují vlastní, stářím, nádorem nebo virem změněné buňky. Dovedou však také tlumit imunitní systém: obě významným funkce jsou u nemocných s CFID často narušeny. Snížena bývá i aktivita přirozených zabíječů (NK buněk) a tvorba některých základních mezibuněčných signálů, **cytokinů**, např. interleukinu 2 (IL-2) a interferonů (IFN).

Jiné nežádoucí signální molekuly jsou naopak zvýšeny, týká se to zvláště IFN- $\gamma$ ,

TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-1 $\alpha$  a solubilního IL-2 receptor. Změněna bývá i citlivost cílových buněk na tyto cytokiny, což je způsobeno změnou koncentrace receptorů na povrchu těchto buněk. Pro roli neúčinně aktivovaného imunitního systému s perzistující virovou infekcí hovoří i nálezy aktivace protivirového systému 2,5 - oligoadenylát (2-5A) syntetáza/RNáza L u nemocných CFS. Bylo prokázáno, že nemocní CFS mají oproti kontrolám statisticky významně zvýšenou bazální hladinu (2-5A) oligoadenylátsyntetázy.

Úprava laboratorních hodnot a podstatné zlepšení klinického stavu bylo zaznamenáno po aplikaci biologicky aktivní látky, zvané Ampligen.

**Cytokiny** vzájemně propojují tři výše uvedené základní systémy regulace vnitřního prostředí. Proto nepřekvapuje pestrost klinického obrazu CFS, zahrnujícího příznaky postižení imunitního, nervového i endokrinního systému.

Při průkazu odchylek v imunitním stavu nemocných s CFS jsou často indikovány **imunomodulační postupy**, ovlivňující příznivě funkce imunitního systému. Hodně zkušeností bylo získáno s podáváním intravenózních nebo nitrosvalových imunoglobulinů. Efekt je ovšem možné očekávat až po delší době, obvykle po 10-týdenní kúře. K velmi účinným lékům patří i metisoprinol, který vedle

imunomodulačního efektu má i nepřímé protivirové působení, dále bakteriální imunomodulátory, které je ovšem vhodné u chronických zánětů provázejících CFS alespoň zpočátku kombinovat s baktericidním antibiotikem. Účinný může být i transfer faktor, získaný z leukocytů a thymostimulin, připravovaný z telecích brzlíků.

Léčba těmito preparáty bývá někdy provázena zvýrazněním zánětlivých projevů, což vnímáme jako příznivé znamení. Je totiž zřejmé, že zánět je nejdůležitější "zbrání" organismu, kterou se může vypořádat s chronickou infekcí a škodlivinami. Zvýšenou teplotu a další projevy nadměrného zánětu můžeme v případě potřeby odstranit preparáty, obsahujícími paracetamol (tomu dáváme přednost před kyselinou acetylsalicylovou). V úvahu připadá i protivirová léčba, např. acyklovirem, účinným proti virům herpes simplex 1, 2 a varicella-zoster.

Někteří lékaři doporučují léčbu **glukokortikoidy** a podávají je zvláště těm nemocným s CFS, u nichž dominují imunokomplexové nebo autoagresivní projevy; jiní se staví proti této léčbě: vycházejí ze zjištění, že pokud jsou u těchto nemocných sníženy koncentrace glukokortikoidů, je to způsobeno nedostatečnou aktivitou osy hypothalamus - hypofýza - nadledvina, a doporučují zásahy na vyšších úrovních této kaskády.

Dobré zkušenosti jsme získali i s preparáty **systémové enzymoterapie**. Tato léčebná metoda spočívá v systémovém působení kombinací proteolytických enzymů (bromelainu, trypsinu, chymotrypsinu, papainu) a dalších látek (např. rutinu), schopných příznivým způsobem zasahovat do zánětlivých a imunitních reakcí. Tyto preparáty mají i protivirový účinek (např. v léčbě herpes zoster se podle některých zpráv vyrovnají acykloviru) a protizánětlivý účinek, který se významně osvědčil u řady nemocných. Enzymy dokáží rozkládat imunokomplexy a dokonce je i uvolňovat z tkáňové vazby. Bylo prokázáno, že preparáty systémové enzymoterapie podstatným způsobem potencují i efekt současně podaných antibiotik, zvláště usnadněním jejich průniku do zánětlivých ložisek. **Příznivé působení** bylo zaznamenáno u nemocných s chronickými záněty vedlejších nosních dutin a bronchiálními, gynekologickými a urologickými záněty. Enzymoterapie je indikována také u polyartritického syndromu, velmi častého u nemocných s CFS, kde dominuje poškození kloubní výstelky uloženými nefagocytovanými imunokomplexy. Velkou výhodou enzymoterapie je naprosté **chybění nežádoucích vedlejších účinků**.

Klinická zkušenost i lékařský výzkum prokázaly u části nemocných s CFS příznivý efekt zvláště **tricyklických antidepressiv**. Je to podmíněno úzkou provázaností centrální nervové soustavy a imunitního systému; důležité přitom je, že efekt lze očekávat i u nemocných bez primární poruchy v oblasti psychiky. Tricyklická antidepressiva působí nejen proti depresivitě, ale odstraňují i poruchy spánku. Velmi dobrý efekt byl pozorován i u nemocných s příznaky fibromyalgie, charakteristické bolestmi kloubů, svalů a kostěných výstupků. Těchto látek se netřeba obávat: jsou podávány v nižších dávkách, než je obvyklé v psychiatrii.

Užitečná je i **podpůrná léčba** zinkem, horčíkem a selenem, vitamíny, zvláště skupiny B, a též vitamínem E a C. Rozhodující přínos při tvorbě ATP v mitochondriích při chronických únavových stavech může přinést koenzym Q10, karnitin a omega-3 a omega-6 mastné kyseliny obsažené v pupalkovém nebo brutnákovém oleji. Pozitivní imunomodulační efekt byl v řadě testů prokázán po podání přípravků ze severoamerické rostliny třapatky nachové (*Echinacea purpurea*). Dobré zkušenosti byly získány i při použití přípravků obsahujících ženšen, tea-tree nebo propolis. Poruchy paměti mohou být vhodně upraveny pomocí lecitinu nebo výtažků z listů jinanu dvoulaločného (*Ginkgo biloba*). Výrazný efekt, zejména proti herpetickým virům a retrovirům, byl pozorován při léčbě extraktem z třezalky

tečkované (*Hypericum perforatum*). Hypericiny patrně působí navíc i mírně antidepresivně. Únava a vyčerpání - hlavní příznaky CFS - mohou být odstraněny nebo alespoň zmírněny užíváním **guarany**, výtažku z plodů jihoamerické paulinie nápojné (*Paullinia cupana*).

Mnoho léků svědčí o chybění skutečně účinné léčby. Do chvíle, kdy bude objevena, musíme vystačit se symptomatickou a podpůrnou léčbou a terapeutickým působením lékařovy osobnosti.

#### Literatura:

**Bates, D.W., et al.:** Clinical laboratory test findings in patients with chronic fatigue syndrome. Arch. Intern. Med., 155, 1995, s.97-103.

**Komaroff, A.L.:** Clinical crossroads. A 56-year-old woman with chronic fatigue syndrome. JAMA, 278, 1997, s. 1179-1185.

**MacDonald, K.L., et al.:** A case-control study to assess possible triggers and cofactors in chronic fatigue syndrome. Am. J. Med. 100, 1996, s. 548-554.

**Peakman, M., et al.:** Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is not associated with lymphocyte subsets of function or activation. J. Clin. Immunol. Immunopathol. 82, 1997, s. 83-91.

## Imunologie 1998

## VI. Imunita v endokrinologii

**Imunoendokrinologie mužského a ženského pohlavního systému.**

Karel Nouza, Jindřich Madar, ÚPMD Praha

Dana Nováková, Endokrinologický ústav, Praha

Vývoj a funkce pohlavních systémů jsou řízeny složitými **neuro-endokrinními mechanismy**. Klíčové úlohy za fyziologických okolností a při řadě poruch reprodukce plní i **imunitní mechanismy**.

Základní **reprodukční hormony** operují u mužů i žen. Nedostatek i nadbytek jednotlivých hormonů a poruchy jejich rovnováhy jsou často odpovědné za neplodnost i opakované potrácení. V některých patologických syndromech (hypogonadotropním hypogonadismu, neplodnosti, opakovaném potrácení, retardaci růstu plodu) hrají významnou úlohu i prozánětlivé cytokiny (IL-1, TNFalfa, IL-6 a d.) a některé (antifosfolipidové, antityreoidální) protilátky.

ŽENY		MUŽI	
<b>Hypotalamus</b>			
GnRH		[IL-1 neg, TNFd poz.]	
<b>Hypofýza</b>			
FSH	LH	FSH	LH
[IL-1 neg]	[IL-1, IL-6 poz]	[IL-1 neg]	[IL-1, IL-6 poz]
<b>ovarium</b>		<b>varle</b>	
Vývoj folikulů (estrogeny)	Zrání folikulů ovulace	Spermiogeneza v tubulech	Vmezeřená tkáň
žluté tělísko (progesteron)		Sertoliho buňky	Leydigovy buňky
[IL-1, TNFd, IL-6, IFN neg]		Produkce spermií	Produkce testosteronu
placenta		[IL-1, TNFd neg]	

*Imunologické faktory vytištěné kurzivou projevují pozitivní nebo negativní vliv.*

Procesy vedoucí ke vzniku spermií a vajíček se těší **imunologickým "privilegiím"**. Zárodečné buňky sice vstupují do pohlavních orgánů v časném prenatálním vývoji (kdy operují mechanismy navozování autotolerance), ale k diferenciaci do zralých pohlavních buněk, spojené s expresí širokého spektra potenciálně antigenních znaků, dochází až v pubertě.

**Ochranu před autoimunitou** zajišťují jednak místní mechanismy - ve varleti hustá síť Sertoliho buněk, izolující obsah tubulů od cévního systému a omezená mízní drenáž; ve vaječniku jsou podobnými sofistikovanými mechanismy chráněny zrající folikuly a vajíčka. Působí zde i řada dalších imunoregulačních mechanismů, např. imunosupresivní faktory seminální tekutiny a folikulární tekutiny a systémové nespecifické (hormonové) faktory i specifické faktory (imunoregulační buňky, protilátky a cytokiny).

"Izolace" pohlavních orgánů od imunity není ovšem úplná. V intersticiu varlat i vaječníků jsou přítomny buňky imunitního systému, především makrofágy a T lymfocyty, zajišťující místní ochranu proti infekci a další funkce, a poskytující růstové faktory Leydigovým buňkám varlete, folikulárním buňkám vaječniku a předchůdcům obou typů pohlavních buněk.

V nadvarleti a prostatě jsou imunitní buňky včetně granulocytů četné a z krve zde vystupují IgA i IgG protilátky. To způsobuje, že v ejakulátech zcela zdravých plodných mužů lze prokázat poměrně vysoké počty imunocytů. Před časem byla u nás diskutována i možná úloha imunitních buněk v menstruačním cyklu (Bukovský, Presl). Naše pracovní skupina (Petrovská a d.) prokázala účast imunitních buněk a cytokinů ve folikulární tekutině a i při vývoji a zániku žlutého tělíska.

Vzhledem k řadě poměrně spolehlivých imunoregulačních mechanismů nejsou **autoimunitní postižení** mužských i ženských pohlavních orgánů častá, mohou však mít nežádoucí důsledky, především vznik neplodnosti a opakovaného potrácení.

### **Neplodnost mužů a žen**

Podle Světové zdravotnické organizace je neplodnost páru definována jako neschopnost počít dítě po ročním pravidelném nekrytém sexuálním styku. Neplodností ve světě i u nás trpí 10 % až 15 % partnerských dvojic. V 10-30 % jsou "vinny" muži, v 30 - 40 % jsou "vinny" ženy, v 15-30 % se podílí mužský i ženský "faktor". V poslední době neplodností přibývá: souvisí to jednak s odkládáním otěhotnění, kontracepcí a pohlavními chorobami, svůj podíl jistě mají i genotoxické

faktory životního prostředí. Relativní čísla zvyšuje rostoucí zájem o odborné vyšetření a léčbu, jež může být úspěšná v 50 % až 60 %.

**Anatomické faktory** se prokážou u 30-35 % mužů a 20-25 % žen, **endokrinní** u 2-5 % mužů a 10-20 % žen, **poruchy funkce gonád** u 10-15 % mužů a 20-40 % žen, **imunologické mechanismy** u 10-15 % mužů i žen; velmi častá je kombinace několika faktorů; **neobjasněny** zůstanou příčiny neplodnosti u 30-40 % mužů a 10-20 % žen.

#### Diagnóza neplodnosti muže a hlavní možnosti léčby:

Poruchy spermatogenezy (genetické, endokrinní, infekční, toxické -chemické látky, farmaka)		Gonadotropiny, léčba infekcí, testosteron, IVF
Blokáda průchodu spermatu (vrozená, traumata, infekce)		Operace, léčba infekcí
Imunologické (antispemiové protilátky a CMI)		Inseminace po úpravě spermatu, klomifencitrát, pentoxifylin

#### Diagnóza neplodnosti ženy a hlavní možnosti léčby:

Anovulace, oligomenorea, amenorea (většinou z endokrinních příčin)		Indukce ovulace (klomifencitrát stimulující GnRH, gonadotropiny)
Neprůchodnost tub		IVF
Cervikální faktory		Inseminace
Endometrióza		Operace, hormony, analoga GnRH
Imunologické faktory (protilátky a CMI proti ovariu, vajíčku, zona pellucida, spermím)		Glukokortikoidy, imunomodulátory

#### Hlavní endokrinopatie v "male" faktoru

Dysfunkce hypotalamu (Kallmannův syndrom)

Hypofunkce hypofýzy (vrozená, tumor, záření, chirurgie)

Hyperprolaktinémie (chemické látky, nádor)

Převaha estrogenů (xenoestrogeny, "idiopatická" oligospermie)

Hypergonadismus (exogenní androgeny)

Hypogonadismus (retence varlat, traumata, infekce)

Choroby štítné žlázy

## Hyperplázie nadledvin

V poslední době je registrován výrazný "úpadek" mužských pohlavních funkcí: podle některých studií klesl za posledních 50 let téměř na polovinu počet spermií, poklesla jejich pohyblivost a zvýšila se teratospermie. Za jeden z faktorů je pokládán vliv xenoestrogenů, především v prenatalním období.

**Imunopatologické příčiny mužské neplodnosti**

Spontánní autoimunitní orchitida se vyskytuje u některých zvířat: vnímaví jsou např. norci a psi "biglové". U samečků hlodavců, jimž se brzy po narození odstraní tymus, dochází po latenci k rozvoji autoimunitních syndromů, jejichž součástí je pravidelně orchitida s postižením zárodečných buněk a s protilátkami a buněčnou reaktivitou proti spermiím a složkám pohlavních tkání. Těžkou orchitidu s aspermií lze vyvolat i u dospělých myší, potkanů, králíků, býků a opic imunizací varletními homogenáty se silným adjuvans. Ve všech případech se předpokládá chybění tlumivých T buněk a narušení varletních bariér. Prakticky významné jsou orchitidy rozvíjející se po vazektomii (vyskytují se i u operovaných mužů). Vyvolávajícím momentem je zde přestup imunogenních složek ejakulátu do organismu. Další příčinou může být infekční nebo traumatický zánět varlat.

Biopsie varlat **neplodných mužů** prokáže často zánětlivé infiltráty a granulomy kolem přímých tubulů i v rete testis. V pokročilejších stadiích jsou postiženy i vývodní tubuly a nadvarle, v konečné fázi dochází k atrofii varlat a k nekrózám. Běžný je výskyt imunitních komplexů, zvýšení "IL-1-like" faktoru, TGFbeta, IFNgama, sulfátovaného GP2 Sertoliho buněk. Někdy se v anamnéze prokáže vazektomie, virová infekce (příušnice), úraz, torze či nádor varlete. Histologický obraz odpovídá nálezům při experimentálních **autoimunitních procesech**.

Častým nálezem u neplodných mužů jsou **protispermiové protilátky** v ejakulátu i v krvi. Vedle výše uvedených příčin se uvádí cystická fibróza, expozice cestou GIT (u homosexuálů je výskyt protilátek signifikantně vyšší než u heterosexuálů). Léčbu vyžadují případy s více než 50 % povleklých ejakulovaných spermií. Celkově se podávají glukokortikoidy s asi 30 % efektem, promývá se sperma, pomoci mohou podnětné působky (karnitin, pentoxyfilin). Nezastupitelné zůstávají techniky asistované reprodukce (inseminace, resp. IVF-ET).

V poslední době se věnuje pozornost i možným úlohám **buněčné protispermiové imunity**. V naší studii u mužů jsme pomocí vlastní modifikace testu inhibice migrace

leukocytů prokázali patologicky zvýšenou CMI u 53 % mužů s astenospermií, 16 % s teratospermií a 25 % s oligoastenoteratospermií. Klíčovým patogenetickým faktorem jsou pravděpodobně spermiotoxické cytokiny.

**Hlavní endokrinopatie** ve "female" faktoru

Poruchy hypotalamu a hypofýzy

Hyperprolaktinémie

Vystavení DES in utero

Dysgeneza ovaria

Poruchy folikulární a luteální fáze

Předčasné selhání funkce ovarií

Hyperandrogenismus

Poruchy štítné žlázy

Poruchy nadledvin

Endometrióza

**Imunologické příčiny** ženské neplodnosti

Pokusy u samic hlodavců prokázaly, že novorozenecká tymektomie vede i u samic k rozvoji autoimunitního procesu s postižením reprodukčního systému. V ovariu dochází k hromadění lymfocytů a makrofágů a dysmorfogenetickým změnám. Počet folikulů je redukován, oocyty a žlutá tělíska téměř chybějí. V krvi jsou přítomny protilátky proti složkám vajíčka i dalším imunogenním ovariálním složkám. K podobnému mírnějšímu obrazu dochází i po tymektomii v dospělosti, po aplikaci séra proti T lymfocytům a po injekci ovariálního homogenátu v kompletním Freundově adjuvans.

**Autoimunitní postižení** lze prokázat i u 15 % **neplodných žen**. Dříve byla často zjišťována expozice syntetickým steroidům in utero, dnes je autoimunita nejčastěji spojena s předčasným ovariálním vyhasnutím.

Imunizací materiálem ze zona pellucida lze u pokusných zvířat vyvolat autoprottilátky bránící jejímu zrání, přichycení spermií, proniknutí přes ni a snad i časnému vývoji zárodku. Prottilátky proti zvířecí i lidské zóně lze prokázat i u části neplodných žen, mnozí však jejich patogenetické působení zpochybňují.

Mnohem významnější jsou **prottilátky proti spermiím**, jež jsou přítomny až u 25 % neplodných žen. Nejvýznamnější jsou IgA prottilátky přítomné v cervikálním hlenu, uplatnit se však mohou i prottilátky třídy IgM a IgG nejen v hrdle, ale i v děloze, tubách, folikulární a peritoneální tekutině. V léčbě jsou využívány (celkově i lokálně)

glukokortikoidy, protilátkový "blok" v hrdle a tubách lze překonat inseminací a IVF technikami.

O patogenetické úloze **protispermiové buněčné imunity** se uvažuje už delší dobu. Nasvědčuje jí zjištění vysokých počtů lymfocytů a makrofágů v pohlavním traktu i peritoneální tekutině části neplodných žen; zvýšeny jsou i koncentrace některých cytokinů (IL-1, TNFalfa, IFN gama). Vyvolávajícím faktorem může být endometrióza (při našich studiích jsme zde v peritoneální tekutině našli pleiocytózu s převahou makrofágů a významné zvýšení uvedených cytokinů), opakované záněty, opakované odběry oocytů pro IVF-ET, a další faktory. Léčebně se zkoušejí imunomodulátory, pentoxyfilin a další léky.

V našich studiích jsme prokázali vystupňovanou buněčnou imunitu u 38 % žen trpících neplodností z neznámých příčin, zatímco ve skupině žen s organicky podmíněnou neplodností (tubální blok, hypoplazie dělohy, myomy) to bylo u 9 %, a u plodných žen u necelých 7 %..

### **Opakované potrácení**

Potratem končí 15 % až 38 % počatých těhotenství (většina z nich ovšem není zaregistrována). Opakované (habituální) potrácení je charakterizováno třemi a vyšším počtem následných samovolných ztrát plodu. Tento obávaný syndrom postihuje kolem 1 % žen.

Z **endokrinologických faktorů spojených s opakovaným potrácením** je nejčastější (až v polovině případů) polycystóza ovárií, provázená poruchou poměru FSH a LH a hyperandrogenismem; v 57 % je syndrom provázen hypersekrecí LH. Léčebně se zde prověřuje "odblokování" hypofýzy analogy LHRH. Naopak, v "luteální fázi" bývá defekt prokázán u 23 % až 60 % případů, jeho patogenetický význam však je zpochybňován (nejméně v 6 studiích bylo podávání progesteronu bez léčebného efektu). Důležitější je asi nedostatek estrogenů v luteální fázi. Existují doklady i pro význam funkčních poruch štítné žlázy, uvádí se i působení syntetických estrogenů in utero (zvyšující frekvenci autoimunit až dvojnásobně). Za **nejjasněji prokázanou triádu znaků spojených s potrácením** se pokládá nepravidelná menstruace, vysoké hodnoty LH a polycystóza ovárií. Běžná je i předchozí subfertilita (v 30-40 %). Chromosomové poruchy jsou naproti tomu vzácné (3,5 až 5 %).

Těhotenství může být větší či menší měrou ohroženo při mnoha **endokrinopatiích**. Lze uvést hypotyreózu (operuje údajně až u 15 % případů nevysvětlitelného potrácení) i hypertyreózu (časté dlouhodobé zvracení, výskyt řady komplikací),

myasthenia gravis, endometriózu, hyperprolaktinémii, diabetes mellitus (makrosomie, anomálie).

Z **imunologických příčin** opakovaného potrácení jsou nejlépe poznány prvotní a druhotný **autoimunitní** antifosfolipidový syndrom (provázející SLE a další imunopatologické procesy). Potrácení je zde podmíněno koagulopatií v cévách placenty i deciduy; jeho častost v rámci imunopatologické "skupiny" se odhaduje na 15-25 %. Lze je poměrně úspěšně léčit malými dávkami kyseliny acetylosalicylové, (příp. s glukokortikoidy a heparinem). Nebezpečné jsou i protilátky proti antigenům štítné žlázy: uvádějí se do souvislosti s dvounásobným zvýšením plodových ztrát v I. trimestru.

Častější, ale hůře definováno je "**aloimunitní**" potrácení, u něhož se předpokládá porucha blokády potenciální buněčné imunitní reakce matky proti "otcovským" znakům plodu. Prevence a léčba zde spočívá v aloimunizaci leukocyty, vysokých dávkách intravenózně podávaných imunoglobulinů a v perorální aplikaci proteolytických enzymů.

Nebezpečná pro těhotenství je řada **imunopatologických chorob**. Vedle zmíněného SLE lze uvést dermatomyozitidu, Sjögrenův syndrom, vaskulitidy, chronickou aktivní hepatitidu, mnohotnou sklerózu, idiopatickou trombocytopenickou purpuru. Riziko Rh izoimunizace je v I. těhotenství 7-8 %, v druhém 15-16 %, ve třetím až 30 %! Revmatoidní artritida graviditu příliš neohrožuje, některé případy se dokonce v průběhu těhotenství přechodně zlepšují.

Těhotenství mohou ohrozit i **infekce a záněty**, především vaginální, děložní (kontracetivní tělísko), periovariální a tubální (mimoděložní těhotenství), pelvické (apendicitida, adheze) a cervikální.

Jako komplikující faktor se uvádějí i **protispermiové protilátky** (schopné křížově reagovat s blastocystou a zárodkem), názory na jejich patogenetický význam však nejsou jednotné. Přesvědčivější jsou doklady pro možnou účast **protispermiové buněčné imunity**.

V našich studiích jsme prokázali její zvýšení u více než poloviny "idiopaticky" potrácejících žen. Ještě výrazněji se asi uplatňuje **buněčná imunita proti znakům trofoblastu**.

### **Antikoncepce**

Několik desetiletí se studují možnosti využít imunologické postupy k přípravě účinných, dočasných a bezpečných antikoncepčních vakcín.

V pokusných studiích cílících k vyvolání antikoncepce u **mužů** byly připraveny vakcíny obsahující hormony hypofýzy a androgeny, nejdále však dospěly očkovací látky obsahující spermie a jejich imunogenní komponenty (např. z akrosomů). Ve všech případech je nezbytné použít adjuvantní působky. Praktické využití však zatím nedosáhlo širšího rozsahu.

Dále dospěly pokusy s imunologickou antikoncepcí u **žen**. Jsou např. k dispozici vakcíny obsahující složky zona pellucida a trofoblastu. Podle některých zkušeností je perspektivní i pasivní imunoterapie monoklonálními protilátkami proti vhodným imunogenům. Např. protilátky proti zona pellucida se ukázaly antikoncepčně účinnými u hlodavců, psů i opic. Mnoho snah bylo věnováno i vyvolání imunity proti spermii, jejich složkám a syntetickým peptidům a proti semenné plazmě.

Za nejvhodnější imunogenní "terč" se pokládá hCG. Protože protilátky proti alfa řetězci křížově reagují i s některými hormony hypofýzy, používá se jen beta řetězec. Vakcína obohacená adjuvantními působky (např. tetanovým toxoidem) vyvolala u opic až dvouletou neplodnost a je zkoušena ve velkém u žen ve Švédsku a v Indii.

Literatura:

### **Předčasné ovariální vyhasnutí a jeho vztah k autoimunitním chorobám**

RNDr Dana Nováková

Endokrinologický ústav, Praha

Morfologické a funkční změny v ovariích začínají již ve fetálním období a končí zástavou folikulogenezy a omezením produkce ovariálních hormonů většinou mezi 45. až 50. rokem. O předčasném ovariálním vyhasnutí mluvíme tehdy, dojde-li k ukončení činnosti ovarií po pubertě a před dosažením 40. roku života ženy.

**Předčasné ovariální vyhasnutí (POV)** je zpravidla charakterizováno jako hypergonadotropní hypoestrinní sekundární amenorhoea. Frekvence sekundární amenorhoey v reprodukčním věku žen je asi 3 %. Z toho jde asi v jedné až dvou třetinách o předčasné ovariální vyhasnutí. Tento stav sice neohrožuje život, ale má pro ženu velký emocionální dopad, zvláště pokud si přeje otěhotnět. Z důvodů prevence

řady komplikací (např. osteoporózy a kardiovaskulárních chorob) je po stanovení diagnózy indikována hormonální substituce.

K POV může vést **řada příčin**. Patří sem:

a) **příčiny chromosomální** - nejčastěji aberace chromosomu X. Nejznámější je karyotyp XO, provázený tzv. Turnerovým syndromem. Ze strukturních aberací může jít o chybění horních ramének X chromosomu (Xp), nebo jeho dolních ramének (Xq). Chybění horních ramének X chromosomu bývá spojeno s fenotypem Turnerova syndromu. Ztráta dolních ramének, zvláště oblasti Xq 26-27, může vést k porušení ovariální funkce.

b) **metabolické choroby**. Deficience 17 alfa- hydroxylázy, která se účastní v biosyntéze estrogenů, vede k poruše folikulogenezy. Další metabolická porucha ovlivňující funkci ovária je galaktozémie. Zvýšené krevní koncentrace galaktózy nebo galaktózo - 1 - fosfátu jsou toxické pro vývoj oocyty již u fétu.

c) **zevní příčiny**. Také řada zevních vlivů poškozují ovariální funkci. Z léčivých postupů je to hlavně **protinádorová chemoterapie**, která má až v 50 % za následek amenorhoeu. Vliv **radiace** na ovária je závislý na věku pacientky a na celkové dávce ozáření. Z **infekčních agens** je popisováno poškození viry při onemocnění zarděnkami. Negativní vliv má i **kouření** - nástup menopauzy je u kuřáček časnější.

d) **autoimunitní poškození**. V poslední době přibývá dokladů o tom, že POV může být způsobeno autoimunitním poškozením, které je pravděpodobně dokonce jeho nejčastější příčinou. K dokladům autoimunitního poškození ovárií patří :

da) **asociace POV s dalšími autoimunitními chorobami**, a to orgánově nespecifickými i orgánově specifickými. Gonadální vyhasnutí je např. častou součástí tzv. autoimunitního polyglandulárního syndromu I. i II typu. Z autoimunitních endokrinopatií je POV nejčastěji spojeno s Hashimotovou tyreoiditidou a to až v 30 % případů. Spojení s Graves- Basedowovou chorobou je uváděno v 15 %, spojení s Addisonovou chorobou ve 25 %. Lze konstatovat, že přidružené autoimunitní choroby postihují až 40 % pacientek s POV. Častý je také výskyt autoimunitních chorob v pokrevním příbuzenstvu. Tato skutečnost má souvislost s histokompatibilitními (HLA) antigeny. U řady chorob byla popsána pozitivní asociace s některým z antigenů HLA systému: u pacientek s POV byla nalezena statisticky významná asociace s antigenem HLA-DR3.

db) **přítomnost antiovariálních protilátek** v krevním séru postižených žen. Většina autoprottilátek se váže na struktury vyvinutého ovariálního folikulu a žlutého tělíska.

Cílovými strukturami jsou oocyt a jeho glykoproteinová obalová vrstva - zona pellucida, a dále buňky podílející se na produkci steroidů v membrana granulosa a theca folliculi interna, a luteinní buňky. Buňky produkující steroidy jsou antigenně podobné s obdobnými buňkami přítomnými ve varlatech, placentě a nadledvině. Přesné složení vazebných míst není však zatím známé. Jednou z možností je i vazba protilátek na receptory pro gonadotropiny; pro to svědčí i ultramikroskopické nálezy.

dc) **přítomnost buněčné infiltrace ovárií** a další známky **buněčné imunity**.

Histologický nálezu v ováriích může prokázat infiltraci mononukleáry podobnou nálezu u autoimunitní tyreoiditidy nebo adrenaliditidy. Immunotypizací lze určit, že se jedná především o B lymfocyty, dále T lymfocyty (CD4-pomocné i CD8-supresorové), makrofágy a přirozené zabíječe (NK buňky). Buněčná infiltrace je pozorována jak ve folikulech, tak i v luteálních cystách. Je důkazem toho, že autoimunitního poškození ovárií se účastní nejen protilátky (produkované B buňkami), ale i buněčné složky imunitní reakce. Zvláště v iniciální fázi autoimunitního procesu hrají důležitou roli monocyty a dendritické buňky. Zajímavým syndromem je tzv. autoimunitní oophoritida, charakterizované plazmocytovou infiltrací.

### **Diagnostika POV**

Pro stanovení diagnózy je důležité posouzení hormonálního spektra. Pro ovariální vyhasnutí je charakteristická **vysoká krevní koncentrace gonadotropinů** (FSH je více než 40 IU/L). Zvýšená koncentrace gonadotropinů je při tom spojena s abnormálně **nízkou koncentrací estrogenů**: to souvisí s neschopností ovária odpovědět na gonadotropiny. Nízké množství či totální absenci ovariálních folikulů je možno prokázat neinvazivní **sonografií**, přesnější (ovšem pro pacientku mnohem náročnější) je **histologické vyšetření** vzorků tkáně ovárií získaných při mikrolaparotomii nebo laparoskopii. Histologický obraz ovárií prokáže buď pouze přítomnost primárních folikulů (folikuly jen s jednou vrstvou folikulárních buněk): pak jde o tzv. **syndrom rezistentního ovaria**. Častější je nálezu afolikulárního ovaria.

Pro známou asociaci POV s dalšími autoimunitními onemocněními je třeba **pátrat po přítomnosti dalších autoprotiátek a vyšetřovat funkci dalších endokrinních orgánů**.

Je doporučeno následující vyšetřovací schéma:

FSH, LH, estrogeny,

sonografie ovaria (případně biopsie ovárií),

protilátky: orgánově specifické i nespecifické,  
 TSH, trijodthyronin (T3), tetrajodthyronin (T4), kalcium, fosfor, nadledvinové  
 steroidy,  
 koncentrace krevní glukózy,  
 kompletní krevní obraz.

Je známo, že další autoprottilátky (jiné než antiovariální) a další autoimunitní choroby se mohou vyskytnout i za několik let po manifestaci POV, proto je třeba testy opakovat.

### **Léčba**

Strategie léčby OVA je v zásadě dána tím, zda si pacientka přeje otěhotnět či nikoli. U žen, které si **nepřejí otěhotnět**, je třeba z důvodu zamezení kostních ztrát důsledkem nedostatku estrogenů i z důvodu prevence kardiovaskulárních chorob substituovat hormonální hladiny kombinací estrogeneru a gestagenu.

**Přeje-li si žena těhotenství**, je pro další postup nezbytné zjistit, zda jsou v ovariích přítomny primární folikuly. U žen s prokázanými folikuly se používá stimulační protokol (případně zahrnující i kortikoidy), umožňující získat oocyty a provést "in vitro fertilizaci" a přenos embrya. V literatuře jsou popsány sporadické kazuistické případy žen s POV, u nichž došlo buď spontánně nebo po hormonové terapii k opětovnému nástupu menstruačního cyklu, případně i k otěhotnění.

Není-li sonograficky prokázán růst ovariálních folikulů, je třeba provést histologické vyšetření. V případě nálezu afolikulárního ovaria je možnost otěhotnění vlastním oocytem vyloučena. Jediným řešením je asistovaná reprodukce s embryotransferem darovaného oocytu. U těchto žen je používán speciální hormonální protokol.

### Literatura:

1. **Dumbar, B. S.:** Ovarian antigens and infertility. Am. J. Reprod. Immunol. 21, 1989, s. 28 - 31.
2. **Wheatcroft, N. J. et al.:** Detection of antibodies to ovarian antigens in women with premature ovarian failure. Clin. Exp. Immunol., 96, 1994, s. 122 - 128.
3. **Moncayo, R., Moncayo, H. E.:** Autoimmune endocrinopathies 4. The association of autoantibodies directed against ovarian antigens in human disease: a clinical review. J. Intern. Med. 234, 1993, s. 371 - 378.

4. **Moncayo, R., Moncayo, H. E.:** Autoimmunity and the ovary. *Immunology Today*, 13, 1992, s. 255 - 258.
5. **Damewood, M. D. et al.:** Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. *Obstet. gynecol.* 68, 1986, s. 850 - 854.
6. **Chen, S. et al. :** Autoantibodies to steroidogenetic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease and premature ovarian failure. *J. Clin. Endocr. Metab.* 81, 1996, s. 1871 - 1876.
7. **Coulam, C. B., Tung, K. S. K.:** Autoimmune basis of premature ovarian failure. *Immunol. Allerg. Clin. North Amer.* 14, 1994, s. 739 - 752.

## Imunologie 1998

## X. Léčba

**Terapie autoimunitních chorob**

MUDr Karel Nouza, DrSc

Léčba autoimunitních onemocnění se snaží přerušit na některém místě bludný kruh patologických imunitních dějů. Řada imunologických intervencí se osvědčila při studiích **experimentálních autoimunitních procesů**, ale získané zkušenosti se daří v jen malé míře využít v klinické praxi. Nejlepší výsledky jsou totiž dosahovány preventivními postupy nebo zásahy v časných fázích modelových onemocnění, kdežto v praxi jsou autoimunitní choroby obvykle diagnostikovány až v rozvinutém stadiu; navíc nelze vyloučit nežádoucí účinky "specifické" léčby.

Jeden z neúčinnějších postupů alergologie - **přerušit** nebo omezení **expozice organismu příčinnému alergenů** - lze u autoimunit použít jen ve výjimečných případech (příkladem může být tyreoidektomie u Basedowovy choroby. Prospěšné může být odstranění bakterií, virů a dalších **mikroorganismů**, zodpovědných za zkřížené reakce proti vlastním antigenům a navíc podněcujících nespecificky aktivitu imunitního systému. Pokud je onemocnění vyvoláno a udržováno reakcí normálního imunitního systému proti "pozdě se manifestujícím", sekvestrovaným "skrytým" a "pozměněným" či "zkříženě reaktivním" autoantigenům, nabízí se teoreticky možnost **ustavit na ně autoleranci**.

Na experimentálním modelu mnohotné sklerózy mozkomíšni - EAE (experimentální autoimunitní encefalomyelitidy) - se osvědčily vhodné dávky autoantigenů, antigenní frakce a dokonce i syntetické polymery. Problémem však zůstává "rozšiřování spektra autoantigenních determinant", k němuž dochází (zvláště při relapsech) nejen u experimentálních procesů, ale i u lidských chorob (SLE, IDDM a d.), a které znovu vyvolává a dále stupňuje autoimunitní odpověď.

Jiným experimentálně prověřeným postupem jsou zásahy do prezentace antigenů na molekulách MHC (hlavního systému histokompatibility) receptorům T lymfocytů s cílem "blokovat MHC molekuly" nebo dosáhnout umělými peptidy "antagonismu" na úrovni receptorů T lymfocytů pro autoantigeny. Tyto postupy však jsou zatím vzdáleny praxi stejně jako pokusy o vnesení genů pro "vhodnější" MHC molekuly na buňkách prezentující antigeny, o potlačení nadměrné exprese molekul MHC, o zásahy do poměru patogenních Th1 CD4+ a regulačních Th2 CD4+ buněk, o využití "přirozených" autoprotilátek či zásahů do idiotypové-antiidiotypové sítě, o cílené ovlivnění patogeneticky významných cytokinů (monoklonálními protilátkami či vnesením genů pro anticytokiny), receptorů pro cytokiny, adhezních molekul, a o inhibici destrukčních enzymů nebo toxických kyslíkových radikálů.

Klinicky využívaným (byť nespecifickým) zásahem je opakované podávání vysokých dávek **intravenózních imunoglobulinů**. Dobrá účinnost byla zaznamenána u idiopatické trombocytopenické purpury, autoimunitní hemolytické anémie, granulocytopenie a erytroblastopenie, autoimunitní reakce proti koagulačnímu faktoru VIII, myastenie, demyelinizační polyneuropatie a mnohotné sklerózy, SLE, RA,

polymyozitidy, vaskulitid s ANCA, Kawasakiho syndromu, juvenilního diabetu, Birdshopovy retinopatie a d.

Za užitečné se pokládají i snahy cílící k **odstranění, redukci** nebo **funkční inhibici** "zakázaných" **autoreaktivních klonů lymfocytů** či k omezení jejich aktivace a proliferace. V experimentech se osvědčila tymektomie a podávání autoantigenů s navázaným izotopem, i klinicky byla prověřena drenáž hrudního mízovodu, celotělové ozáření lymfoidních tkání a podávání antilymfocytárního (antitymocytového) xenogenního séra (imunoglobulinu). Cíleněji se zdají zasahovat monoklonální protilátky proti znakům a receptorům klíčové patogenní subpopulace T lymfocytů. V praxi bylo nejvíce zkušeností získáno s chimérickými monoklonálními protilátkami proti znaku CD4 (jejich imunogenní konstantní oblasti jsou lidského původu). Objektivní účinek u 50 % a více nemocných byl pozorován u revmatoidní artritidy, myastenie, ulcerózní kolitidy, psoriázy, uveitidy a autoimunitní hepatitidy.

Velice zajímavé je nedávné pozorování, že dočasném i trvalé remise, k nimž dochází v průběhu EAE, jsou způsobeny masivním apoptickým hynutím specifických autoreaktivních T lymfocytů. Využití tohoto fenoménu by podle názoru badatelů mohlo přinést zásadní průlom do léčby autoimunitních chorob.

Určité naděje jsou vkládány i do **inhibičních cytokinů**. Při rozhodující účasti autoprotištěk se může osvědčit opakovaná **plazmaferéza**, v praxi obvykle kombinovaná v cyklofosfamidem nebo glukokortikoidy.

**Základním léčebným postupem** - především u závažných celkových autoimunitních chorob (SLE, dermatomyozitida), ale i závažných progredujících postižení při orgánových autoimunitách - zůstávají **protizánětlivé a imunosupresivní látky**, především glukokortikoidy, antimetabolity (azathioprin-Imuran, amethopterin-Metotrexát: poslední převýšil v kontrolovaných studiích placebo a etabloval se v léčbě běžné i juvenilní RA), a cytostatika (především cyklofosfamid). Oblibu získává cyklosporin, především při uveitidách, diabetu I. typu, juvenilní RA a Behcetově nemoci.

Zdánlivě překvapivě se mohou při poruše tlumivých mechanismů příznivě uplatnit i pozitivní imunomodulační působky, např. tymové faktory, přenosový faktor, levamizol (Decaris) a některé cytokiny.

Kladný účinek má při autoimunitních chorobách i vhodná **symptomatická léčba**: hypotyreóza může být kontrolována tyroxinem, tyreotoxikóza antityroidními léky, perniciozní anémie vitamínem B12. Při revmatoidní artritidě se osvědčují salicyláty a další nesteroidní antirevmatika, penicilamin a preparáty zlata, u kožních a slizničních příznaků a imunokomplexových symptomů antimalarika, při hemolytických anémiích heparin, při myasthenia gravis se nelze obejít bez inhibitorů cholinesterázy. Někdy pomůže cílená antiinfekční léčba.

Doporučené dávkování hlavních léků je uvedeno v tab.č.1.

Tab.č.1.: Hlavní léky autoimunitních chorob

### Skupina Látka Dávkování

Steroidy Prednison 0,25 - 1,0 mg/kg/den

Antimetabolity Imuran 2,0 -4,0 mg/kg/den

Metotrexát 7,5 - 15,0 mg/týden

Alkylancia Cyklofosfamid 2,0 - 3,0 mg/den

Antimalarika Chlorochin 1-2 x 250 mg denně

Hydroxychlorochin 2 x 200 mg denně

Soli zlata Auranofin 6 mg denně (per os)

Na-aurotiomalát 50 mg týdně (i.m.)

Chelační látky d-Penicilamin 300-600 mg/den (per os)

Imunosupresivum Cyklosporin A 5 mg/kg/den

Léčba autoimunitních onemocnění musí být zahájena co nejdříve, a léčení musí být vytrvalé. Ve většině případů se podaří onemocnění stabilizovat nebo alespoň podstatně zpomalit jeho průběh, někdy lze dosáhnout i výrazného zlepšení stavu nemocných.

#### **Literatura:**

1. Merck manual. Kompendium klinické medicíny. Ed. Berkow R., X-Egem, Praha 1996.
2. **Nouza, K., John, C.:** Imunologie zdraví a nemoci. Avicenum, Praha, 1987.
3. **Peter, H. H. et al.** In: M. M. Eibl, et al. (Eds): Symposium in Immunology II, Springer Verlag, Berlin, 1993, 213-220.
4. **Stites, D. P., Terr, A. I.:** Základní a klinická imunologie, Victoria Publishing, Praha 1991.
5. 13th European Immunology Meeting, Abstracts, Immunology letters, 56, s. 1-544, 1997.

## Systémová enzymoterapie v imunologii

MUDr. Karel Nouza, DrSc., MUDr. Martin Wald

Místní i celková **léčba rostlinnými i živočišnými prostředky obsahujícími enzymy** sahá do prehistorie. I dnes jsou proteolytické enzymy z tropického ovoce a pankreatů mladých hospodářských zvířat používány při léčbě torpidních vředů a ran a k náhradě nedostatečné sekrece trávicích šťáv; další enzymy jsou nezastupitelné v léčbě koronárních trombóz a embolií do životně důležitých orgánů a v terapii některých nádorů.

Zvláštní postavení si vydobývá **systémová enzymoterapie**, při níž jsou ústy (resp. rektálně) podávány ve velkých dávkách kombinace proteolytických enzymů s cílem zajistit vstřebání množství schopného zajistit v organismu systémové léčebné účinky.

Rozsáhlé příznivé empirické zkušenosti se systémovou enzymoterapií získané v posledním půlstoletí byly donedávna zpochybňovány odkazem na dogma o "nevstřebatelnosti" bílkovinných (a proto i enzymových) makromolekul. Usilovnými studiemi pokusných zvířat i dobrovolníků využívajícími morfologické, biochemické, radiochemické, imunologické a enzymologické metody se tradiční dogma podařilo vyvrátit. Dnes je prokázáno, že při zajištění ochrany enzymů před žaludečním obsahem (obalem rozpouštějícím se až v neutrálním a alkalickém střevním prostředí) a při aplikaci na lačno s velkým množstvím tekutiny dochází k resorpci až 20 % perorálně podaných enzymů v makromolekulové formě a plné funkční účinnosti (viz Nouza a Wald 1995).

K objasnění jistého rozporu mezi objektivně prokazatelným rozsahem resorpce a vysokými funkčními systémovými odpověďmi organismu v experimentálních i klinických studiích přispěla nedávná práce Kolace a spolupracovníků.

Autoři vypracovali *in vitro* model resorpce, v němž střevní stěnu nahrazuje jednovrstevný nárůst epitelových odvozených z karcinomu colon. Enzymy obsažené v léčebných preparátech ve většině testovaných koncentrací snižovaly elektrický odpor buněčné bariéry a usnadňovaly přestup makromolekul.

Enzymy, které přestoupí střevní stěnu, zůstávají ve volném stavu v oběhu a ve tkáních jen omezenou dobu. Přesto zde projevují četné příznivé efekty. Potencují totiž významný regulační mechanismus organismu - **proteolytickou aktivitu krve (PAK) a tkání**. V průběhu systémové enzymoterapie se hodnoty PAK signifikantně zvyšují (Klaschka 1997).

Proteolytické enzymy působí efektivně v trávicím traktu, kde je většina bílkovin denaturována nízkým pH žaludku a zbavená ochranné glykozylace. Vůči proteázám citlivé jsou i poškozené bílkoviny v oblasti zánětu, zatímco většina bílkovin v krvi, na buňkách a ve zdravých tkáních je neporušená a vůči působení proteáz odolná.

PAK kolísá v průběhu dne (nejnižší hodnoty lze prokázat ráno) a mění se věkem (v průběhu stárnutí se zřetelně snižuje, což je dááno do souvislosti s řadou nepříznivých projevů stáří). Nové výsledky ukazují, že PAK udržuje stálé složení plazmatických proteinů včetně složek nespecifické a specifické imunity, zajišťuje koagulační rovnováhu (především přiměřenou trombolýzu a fibrinolýzu), fyziologické koncentrace lipidů a cholesterolu, rovnováhu cytokinů a receptorů pro ně, stejně jako přiměřený stupeň exprese mnoha adhezních molekul. Kontrolované studie *in vitro* prokázaly výrazný **normalizační vliv** enzymů na reologické vlastnosti krve (snížení plazminogenu a agregace trombocytů, zvýšení flexibility erytrocytů. Existují i

doklady *in vivo* o příznivém působení na vývoj arteriosklerotických lézí. Z našeho hlediska je ovšem nejdůležitější, že **enzymoterapie normalizuje narušenou imunohomeostázu**.

Možným nežádoucím aktivitám volných proteáz brání v krvi, míze i ve tkáních velké bílkovinné antiproteázy, které enzymy rychle navazují. Příkladem specifické antiproteázy je alfa1 antitrypsin, nespecificky působí alfa2 - makroglobulin.

Ve vzniklých **komplexech antiP - P** jsou imunogenní determinanty proteáz "ukryty" před rozpoznáním imunitním systémem a nedochází k jejich autodigesti ani k degradaci jinými krevními proteázami. K dlouhodobé účinnosti enzymoterapie zřejmě přispívá i mechanismus perorálního navozování tolerance. Další významnou vlastností komplexů je transport enzymů do ložisek zánětu a poranění: jejich vstup usnadňuje hyperémie a vazodilatace i místní antiproteázy, které vychytávají volné krevní proteázy.

Z **farmakologických účinků** systémové enzymoterapie je významné protiedémové, trombolytické, fibrinolytické a analgetické působení. Těžiště efektů ovšem spočívá v **protizánětlivém působení** a v imunonormalizačním působení. Významné je i uplatnění v komplexní léčbě infekčních procesů (synergie s antibiotiky) a v komplexní léčbě zhoubných nádorů (omezování vedlejších účinků radio- a chemoterapie, antimetastatické působení (Stauder 1995, Libický a Nouza 1996).

Za pozitivní vliv vstřebaných enzymů lze pokládat i **ovlivnění antiproteáz**, které v nadbytku působí imunosupresivně a dysregulačně (omezují např. aktivity fagocytů a výkonných buněk NK a TCL). Reakcí s proteázami jsou totiž antiproteázy "aktivovány" a rychle vychytávány na LDL receptory makrofágů. To vede k jejich rychlému mizení z oběhu (zatímco ve volném stavu setrvávají antiproteázy v oběhu až 8 dnů, ve formě antiP-P komplexů "přežívají" jen 10 až 30 minut). Aktivace antiproteáz vede i k výraznému vystupňování vazebné aktivity komplexů vůči některým cytokinům (např. IL-1beta, IL-2, IL-6, IFNgama, EGF, PAGF, TGFbeta a d.) a některým hormonům (např. inzulinu); ty jsou tak tlumivě regulovány.

K základním mechanismům účinku systémové enzymoterapie patří **normalizační působení na zánět**.

**Zánět** je fylogeneticky nejstarší, i u člověka základní obranný a reparační proces, kterým organismus odpovídá na všechny druhy poškození. Jeho cílem je odstranit nebo destruovat poškozující agens, lokalizovat obranné děje na místo poškození, podporovat specifickou imunitní odpověď a zajistit regeneraci poškozené tkáně.

**Fyziologický zánět** - základní obranná reakce na všechny druhy poškození - probíhá v rozsahu odpovídajícím vyvolávající noxe. Pokud však z vnějších nebo vnitřních důvodů nejsou jeho jednotlivé kroky přesně časově a místně sladěny, může dojít k **patologickému zánětu** s nedostatečnou účinností nebo nadměrným zánětem s tkáňovým poškozením a přechodem do chronicity. Nejzávažnější hrozbu představuje generalizace zánětlivých dějů s rozvojem šoku a multiorgánovým selháním.

Protizánětlivé působení trypsinu, chymotrypsinu, papainu a bromelainu i kombinovaných enzymových preparátů bylo prokázáno a analyzováno v řadě experimentálních modelů.

Mechanismy působení jsou mnohostranné. Enzymy odbourávají poškozené buňky a nekrotický materiál a inaktivací mediátorů a toxických produktů omezují edém a bolest. Je normalizována narušená cytokinová síť a zvýšené imunitní komplexy,

dochází k modulaci a omezení exprese adhezních molekul; tím se přerušuje aktivace leukocytů i jejich příliv do zánětlivých ložisek a stupňuje se "uklízecí" aktivita fagocytů. Důležité je, že enzymy zánět nepotlačují, ale optimalizují jeho průběh do vhodné intenzity a rozsahu, brání přechodu do chronické formy a urychlují přirozené hojivé procesy. Lze říci, že systémová enzymoterapie zánět normalizuje (Wald a Nouza 1997).

**K častým zánětům horních a dolních cest dýchacích patří sinusitida.** Příznivé zkušenosti s bromelainem byly ve dvojité slepé studii získány už v roce 1967. V roce 1993 pak bylo srovnáno působení Wobenzymu a diclofenacu. Léčebný efekt obou preparátů byl pozitivní a četnost následných recidiv byla po enzymovém preparátu nižší. Závažný problém představuje **chronická bronchitida**, především v dětském věku a ve stáří. Enzymoterapii spolu s vhodnými antibiotiky lze doporučit zvláště u hnisavých bronchitid, peribronchitid, bronchiolitid a bronchiektazií. Vhodným terapeutickým postupem je také instilace enzymů do pleurální dutiny při sérofibrinózních a hnisavých pleuritidách.

Výbornou účinnost projevuje enzymoterapie při zánětech v dutině ústní - **stomatitidách a gingivitidách**. Např. v randomizované placebem kontrolované studii (1991) na pacientech s **dentitio difficilis** byl ordinován už před výkonem a 7 dnů po něm Wobenzym. Řada místních i celkových ukazatelů byla při enzymoterapie signifikantně zlepšena.

**Záněty vaječníků a vejcovodů** patří k častým a obávaným onemocněním. Ani intenzivní protizánětlivá a antibiotická léčba totiž často nezabrání recidivám či chronizaci se srůsty, blokádou vejcovodů a neplodností. Příznivé zkušenosti se systémovou enzymoterapií při **akutních adnexitidách** byly publikovány už v r. 1986. Ve studii u 100 nemocných bylo po 14 dnech bylo bez potíží 56,9 % pacientek léčených enzymy, ale jen 6,1 % pacientek léčených antiflogistikem. U žen s **chronickou adnexitidou** se podařilo v randomizované dvojité slepé studii prokázat shodnou léčebnou účinnost Diclofenacu s Wobenzymem, který byl navíc prost vedlejších účinků. Zvláště účinné je kombinovat enzymoterapii s antibiotiky.

V současnosti probíhají i studie ověřující zprávy o příznivém působení systémové enzymoterapie při **endometrióze, "idiopatické" neplodnosti a některých typech habituálního potrácení**.

Řada příznivých zkušeností byla získána i u abakteriálních prostatitid a u **bakteriálních prostatitid**, zde v kombinaci s různými antibiotiky a chemoterapeutiky. Kombinace enzymů v komplexní terapii infekcí močových cest, **cystitid a cystopyelitid**. Do léčby bývá zařazen i novější preparát **Phlogenzym**.

Všechny uvedené a mnohé další zkušenosti jasně dokazují, že **systémová enzymoterapie** samotná nebo spolu s antibiotiky či chemoterapeutiky představuje **účinnou a bezpečnou metodu léčby akutních a chronických zánětlivých procesů**.

**Imunonormalizační působení systémové enzymoterapie.**

Jednotlivé enzymy i jejich kombinace ovlivňují pozitivně **"oslabené" imunitní buňky**. V *in vitro* pokusech z roku 1990 např. stupňovaly trypsin, chymotrypsin, papain i bromelain a jejich kombinace až 700x vývoj a funkční aktivitu makrofágů a až 1300x aktivity NK buněk nemocných s nádory. V mononukleárech se zvyšují i některé cytokiny (TNFalfa, IL-1beta, IL-6 a d. Pozitivně jsou ovlivněny i granulocyty, v nichž dochází k "respiračnímu vzplanutí" a vzestupu cytotoxické aktivity, stoupají i počty rozetujících T lymfocytů a aktivita ADCC.

Část uvedených aktivit je vyvolána **přímým působením** proteáz na povrch imunitních buněk, část **nepřímou**: např. u zhoubných nádorů dochází k odblokování tlumivého působení imunitních komplexů a ke snížení vysokých koncentrací antiproteáz.

V situacích, kdy se projevuje **nadměrná aktivita imunitních buněk** (při chronických zánětech a imunopatologických procesech), však enzymy jejich aktivity nejen dále nestupňují, ale tlumivě regulují. Lze to pokládat za další doklad **normalizačního působení enzymoterapie**.

Patogenetické působení zvýšených koncentrací **imunitních komplexů** v cirkulaci i v tkáňových depozitech podmiňuje či provází mnoho chorob. Zvyšuje se tvorba a uvolňování vazoaktivních mediátorů, cytokinů a adhezních molekul, dochází k agregaci destiček a tvorbě fibrinu, vazbou na Fc receptory jsou tlumeny elementy MFS, nežádoucí následky má i aktivace komplementové kaskády. Systémová enzymoterapie může **normalizačně zasáhnout** na řadě míst vzniklého bludného kruhu. Pokusy *in vitro* a na experimentálních modelech i četné klinické studie přesvědčivě ukázaly, že enzymy dokáží imunitní komplexy štěpit (a urychlit clearance fragmentů), omezovat jejich vznik, blokovat vazbu C1q, tlumit nadměrný vznik cytokinů a nadměrnou expresi adhezních molekul a dokonce i mobilizovat komplexy usazené v cévách a tkáních (Steffen a Menzel 1985, Kunze 1993).

**Cytokiny** jsou nejvýznamnější "komunikační" podnětné i tlumivé buněčné signály na místní a oblastní úrovni, kde zajišťují optimální funkce souhrnu pokynů nervstva, hormonů a imunity. Pokyny jsou přitom přesně regulovány protisměrnými cytokiny, membránovými i uvolněnými cytokinovými receptory, antiproteázami i proteázami. K poruchám dochází jak v případech, kdy signály jsou **slabé** (není jim "rozumět", chybějí předchozí informace nebo následná "vysvětlení", nadměrně aktivované nebo blokové cílové buňky chybně reagují), tak v případech, kdy pokyny jsou **nadměrné** ("příliš hlasité" nebo "zmatené", jak je tomu v zánětlivých ložiscích či při vzniku cytokinových polymerů).

Taková situace nastává při většině imunopatologických chorob (např. RA, SLE, MS), při chronických zánětech, šoku, kachexii, masivní chemoterapii.

Systémová enzymoterapie může slabé signály zesílit, (při tom však nikdy nedochází k překročení fyziologické normy), a "vykolejenou" signalizaci potlačovat. Mezi mechanismy **normalizačního působení** patří proteolytické štěpení cytokinových polymerů, odštěpování receptorů pro cytokiny a modulace adhezních molekul a "aktivace" antiproteáz s rychlým odstraňováním navázaných cytokinů (Klaschka 1997).

**Adhezní molekuly** se účastní všech fází imunitních procesů - migrace buněk, prezentace a rozpoznávání antigenů, tvorby protilátek i cytotoxických funkcí. V zánětu zajišťují interakce leukocytů s cévním endotelem a jejich vstup do patologického ložiska. Klíčové úlohy plní i při šíření primárních nádorů a vzniku metastáz. Některé adhezní molekuly představují i vstupní brány virů (ICAM-1 pro rinoviry, CD4 pro HIV).

**Defekty** některých adhezních molekul podmiňují závažné poruchy imunity (LFA-1 - LAD), **nadměrná exprese** provází infekční a imunopatologické procesy (RA, SLE, MS, karcinomy, septický i traumatický šok). Ze současných léčebných postupů cílících k omezení nadměrné exprese lze uvést monoklonální protilátky, přívod odpovídajících ligandů či "chimerických" molekul. Velmi perspektivní se ukazuje i

**systémová enzymoterapie**, která moduluje *in vitro* i *in vivo* řadu klíčových adhezních molekul (Klaschka 1997).

V pokusech *in vitro* odstraňoval bromelain z lidských T lymfocytů molekuly CD44, CD45R, E2/MIC2, CD6, CD7, CD8 a CD62L, v dalších byl prokázán pokles CD44-mediované adheze na endotel. Desserová (osobní sdělení) prokázala u 24 z 29 linií melanomových buněk při inkubaci s Wobenzymem snížení receptoru pro vitronektin, korelující v poklese metastatického potenciálu.

Kleef et al. (1996) potvrdili tlumivé působení enzymů na molekulu CD44 (interagující se solubilními produkty zánětu) a na L-selektin CD62L (operující v nejčasnějších fázích zánětlivého procesu) a tento selektivní zásah pokládají za významný mechanismus jejich protizánětlivého efektu. Naproti tomu exprese  $\beta 2$  integrinů LFA-1 (CD11) a Mac-1 (CD18) a ICAM-1 a -2 na NK a CTL je enzymy zvyšována: to podle autorů pomáhá vysvětlit příznivé působení enzymoterapie na metastatický proces.

Systémová enzymoterapie je tradičně s úspěchem využívána u **imunopatologických chorob**, v jejichž patogeneze se uplatňuje **autoimunitní reakce T lymfocytů**: patří sem především MS, tyreoidita, IDDM, CAH, některé GN a RA (Nouza a Wald 1994, Nouza a Krejčová 1996). Význam enzymoterapie se zvyšuje i proto, že pokusy o imunologické interference s patogenními T lymfocyty (monoklonální protilátky proti kritickým idiotypům, vakcinace peptidy TCR) i interference na úrovni MHC buněk prezentujících antigeny zatím nepřestoupily z teorie do praxe a navíc narážejí na problém rozšiřování autoantigenních determinant v průběhu autoimunitních procesů. Ne zcela uspokojivé jsou i výsledky "klasické" protizánětlivé a imunosupresivní terapie, jež je navíc provázena závažnými vedlejšími účinky.

Velmi povzbudivé jsou recentní výsledky skupiny z amerického Clevelandu, které na modelu MS - autoimunitní experimentální encefalomyelitidy - nejen prokázaly preventivní a léčebnou účinnost žaludeční sondou podávaného preparátu Phlogenzym, ale pootevřely i cestu k chápání zásahu enzymů. Klíčová složka Phlogenzymu - trypsin - snižoval na makrofágách a T lymfocytech *in vitro* expresi tří z 21 testovaných adhezních molekul - CD4, CD44 a B7-1. Tento selektivní efekt postačil signifikantně zvýšit práh aktivace autoimunitních T lymfocytů, zatím co "normální" T lymfocyty zůstaly ušetřeny (Lehmann 1996).

Ve srovnání s širokým spektrem supresivních a stimulačních imunomodulačních zásahů a působků je výčet látek schopných působit **normalizačně** na oběma směry porušenou imunitu velmi omezený. Do této skupiny lze zařadit pravděpodobně jen intravenózní imunoglobuliny a přenosový faktor. Předložené doklady naznačují, že plným právem sem patří **systémová enzymoterapie**.

Literatura:

**Desser, L., Rehberger, A., Kokron, E., Paukovics, W.:** Cytokine synthesis in human peripheral blood mononuclear cells after aral administration of polyenzyme preparations. *Oncology*, 50, 1993, 403-407.

**Gaciong, Z., Paczek, L., Bojakowski, K., et al:** Beneficial effect of proteases on allograft arteriosclerosis in a rat aortic model. *Nephrol.Dial.Transplant.* 11, 1996, 987-989.

**Hale, L.P., Haynes, B.F.:** Bromelain treatment of human T cells removes CD44, CD45RA, E2/MIC2, CD6, CD7, CD8 and Leu8/LAM1 surface molecules and

markedly enhances CD2-mediated T cell activation. *J. Immunol.* 149, 1992, 3809-3816.

**Klaschka, F.:** Neue Perspektiven in der Tumorthherapie. *Forum med.*, Gräfeling, 1996, a) 104-108, b) 131-139, c) 139-160.

**Kleef, R., Delohery, T.M., Bovbjerg, D.H.:** Selective modulation of cell adhesion molecules on lymphocytes by bromelain protease 5. *Clin. exp. Immunol.* 1996, v tisku

**Kolac, C., Streichhan, P., Lehr, C.-M.:** Oral bioavailability of proteolytic enzymes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 42, 1996, v tisku.

**Kunze, R.:** Systémová enzymoterapie: Jsou terčem zásahu molekuly imunoglobulinové velkorodiny? *Fórum imunologie* 1, 1993, 65-71.

**Lehmann, P.V., Sercarz, E.E., Fostgluber, T., et al.:** Determinant spreading and the dynamics of the autoimmune T-cell repertoire. *Immunology today*, 14, 1993, 203-208.

**Lehmann, P.V.:** Immunomodulation by proteolytic enzymes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 11, 1996, 953-955.

**Leskovar, P.:** AIDS: Neuartige Therapiekonzepte. *Dtsch. Z. Onkol.* 22, 1990, 26-27.

**Libický, A., Nouza, K.:** Systémová enzymoterapie. *Čes. a Slov. Far.* 45, 1996, 51-57.

**Munzig, E., Eckert, K., Harrach, T., et al.:** Bromelain protease F9 reduces the CD44-mediated adhesion of human peripheral blood lymphocytes on human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Letters* 3451, 1994, 215-218.

**Nouza, K., Wald, M.:** Teoretické základy enzymoterapie reumatických chorob. V: *Pokroky v reumatologii*, J. Rovenský a F. Mališ (ed.), Osveta, Martin, 1994, 243-254.

**Nouza, K., Wald, M.:** Systémová enzymoterapie: K problematice vstřebávání enzymových makromolekul. *Čas. lék. čes.* 134, 1995, 615-619.

**Nouza, K., Krejčová, H.:** Patogeneza a terapie mnohotné sklerózy mozkomíšni. 1. *Martinské neuroimunologické dni*, 24.-25. 5. 1996, *Brat. Lek. listy*, v tisku

**Saradeth, T., Quittan, M., Ghanem, A.H., Ernst, E.:** Verbesserung der Blutflussigenschaften durch Phlogenzym - eine Pilotstudie in vitro. *Perfusion* 8, 1995, 196-198.

**Stauder, G.:** Pharmacological effects of oral enzyme combinations. *Čas. lék. čes.* 134, 1995, 620-624.

**Steffen, C., Menzel, E.J.:** Grundlagenuntersuchungen zur Enzymtherapie bei Immunkomplexkrankheiten. *Wien. Klin. Wschr.* 97, 1985, 525 - 531.

**Wald, M., Nouza, K.:** Protizánětlivé působení proteáz. *Medicina* 2, 1995, 20.

**Závadová, E., Desser, L., Mohr, T.:** Stimulation of reactive oxygen species production and cytotoxicity in human neutrophils in vitro and after oral administration of a polyenzyme preparation. *Cancer Biother.* 10, 1995, 147-152.

# Imunologie 1998

## VIII. Imunita v nefrologii

### **Imunologické mechanismy ledvinných onemocnění**

MUDr. Martin Nouza, CSc.

Jak je známo už z experimentálních prací z přelomu století, imunologické mechanismy jsou zodpovědné za prakticky všechny formy glomerulonefritid pozorovaných u zvířat. Později byly obdobné mechanismy identifikovány jako převažující příčina i v patologii lidské. Výzkumy imunopatogenezy ledvinných onemocnění, nejdříve glomerulonefritid (GN) a později i tubulointersticiálních nefritid (TIN), určily postupně jak hlavní humorální mechanismy, tak i buněčné procesy, vedoucí k imunitnímu poškození ledvin. Role humorálních protilátkových mechanismů a na ně navazujících zánětlivých procesů byla opakovaně potvrzena v modelech s pasivním přenosem protilátek na experimentální zvíře. Doslova záplava nových informací vychází z pokusů na tkáňových kulturách, ze studií používajících transgenní nebo knockoutované myši, a z nejmodernějších studií využívajících vnášení genů do glomerulárních nebo tubulárních buněk.

### **Humorální mechanismy glomerulárního poškození**

Ke dvěma hlavním humorálním mechanismům vedoucím k depozici protilátek v ledvině tkáni náleží (podle lokalizace antigenu) buď vazba protilátky s antigenem lokalizovaným přímo v ledvině nebo s antigenem solubilním, cirkulujícím v krevním řečišti. V prvním případě je antigen součástí *in situ* lokalizované struktury, buď přirozeně se vyskytující, nebo z nejruznějších fyziologických, imunologických či fyziobiochemických důvodů zachycené a usídlené. K nejznámějším nefritogenním antigenům strukturám patří bazální membrána glomerulů (GBM) nebo tubulů (TBM). Reakce protilátky s GBM vede k nálezu charakteristického obrazu lineární depozice IgG při imunofluorescenčním vyšetření. Vazba anti-GBM protilátky s antigenními determinanty GBM vyvolá aktivaci polymorfonukleárů a makrofágů s uvolněním řady zánětlivých mediátorů a následnému hlubokému poškození ledvinných glomerulárních struktur.

Při druhém humorálním mechanismu se protilátky vážou v dynamické rovnováze se solubilním antigenem přítomným v cirkulaci nebo v jiných tělesných tekutinách, a tvoří s ním imunitní komplexy. Antigeny mohou být buď původu exogenního - nejčastěji virové nebo bakteriální antigeny a léky -, nebo původu endogenního - buněčné a jaderné součásti, nádorové antigeny. Cirkulující imunokomplexy, které jsou za normálních okolností plynule odstraňovány mononukleárním fagocytárním systémem, se však mohou za jistých okolností, zvláště při jejich nadbytku a relativní či absolutní insuficienci mononukleárního fagocytárního systému, deponovat. Přednostně se ukládají v glomerulu, zvláště v GBM a mezangiu, ale také ve stěně cév, TBM a v intersticiu. Imunofluorescenční obraz je charakteristicky granulární a nepravidelný. Následkem vazby protilátky s antigenem a následné depozice v ledvině je spuštění kaskády zánětlivých mediátorů. Ledvinné buňky představují v současné době zásadní předmět zájmu výzkumníků; samy jsou totiž významným zdrojem

velkého množství zúčastněných mediátorů, včetně cytokinů, metabolitů kyseliny arachidonové a enzymů, zodpovědných za další rozvoj postižení. Přesto je třeba si uvědomit, že přítomnost těchto mediátorů má zcela fyziologický význam; jde o nezbytnou součást obranného systému, který navazuje na rozpoznání antigenu, ať již cizího vetřelce, nebo změněné vlastní struktury. V ledvinné fyziologii a patologii se podstatně uplatňuje komplement, polymorfonukleární leukocyty s jejich produkty a koagulační faktory.

V současné době se zvažuje i třetí humorální mechanismus. Za jistých okolností lze totiž najít glomerulární lézi přesto, že depozice protilátek není přítomna. Zato se nachází významná glomerulární depozice komplementu provázená jeho snížením v plazmě; jde o případy hypokomplementové membranoproliferativní GN. Často je prokazatelná přítomnost autoprotilátek, které mohou aktivovat komplement alternativní cestou. Tato pozorování ukazují, že i aktivace zánětlivých mediátorů bez přítomnosti imunitních depozit může vést k poškození renálního parenchymu.

V případech takzvaných pauciimunních, rychle progredujících GN s obrazem extrakapilární nekrotizující proliferace, se předpokládá, že protilátky mohou zánět aktivovat přímo. U těchto onemocnění, patří k nim Wegenerova granulomatóza a některé další vaskulitidy, se při imunofluorescenčním vyšetření nacházejí jen minimální, nebo spíše žádná imunitní depozita, což vedlo právě k pojmenování pauciimunní GN (z *lat. paucus - nečetný, málokterý*). U těchto chorob cirkulující autoprotilátky, označované jako protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA), reagují s antigeny v cytoplazmě neutrofilních granulocytů a makrofágů. Podle mikroskopického obrazu se rozlišují dva typy imunofluorescence.

Cytoplazmatický obraz (c-ANCA) je projev reakce namířené proti enzymu proteináze 3, kdežto perinukleární obraz (p-ANCA) je důsledkem reakce s myeloperoxidázou. Zatímco c-ANCA jsou vysoce specifické pro Wegenerovu granulomatózu, p-ANCA, které mohou připomínat antinukleární protilátky, jsou přítomny u řady nemocí. Imunopatologická úloha těchto autoprotilátek nebyla dosud jednoznačně definována. Uvažuje se, což bylo prokázáno *in vitro*, že oba typy ANCA protilátek způsobují degranulaci neutrofilů a tím spuštění metabolického vzplanutí, které vede k zánětlivému poškození glomerulů.

### **Buněčná imunita a glomerulární poškození**

Zatímco protilátky samy o sobě zcela jistě dokáží rychle navodit glomerulární lézi (v případě anti-GBM protilátek dokonce během několika minut, jak bylo prokázáno ve studiích s pasivním přenosem), úloha buněčné imunity nebyla dosud jednoznačně stanovena. V řadě experimentálních studií byla v navozené lézi prokazována přítomnost T lymfocytů. Například v experimentální TIN u krys, vyvolané přenosem anti-TBM protilátek, se prokázala významná infiltrace mononukleárními buňkami s převahou T lymfocytů, navazující na iniciální invazi neutrofilů, vyvolanou vazbou protilátky a komplementu. V jiném modelu se prokázalo, že protilátky anti-CD4 snížily u Heymannovy nefritidy výskyt depozit i proteinurii, zatímco protilátky anti-CD8 snížily pouze proteinurii a imunitní depozita zůstala neovlivněna. V autoimunitní reakci při vzniku glomerulární léze hrají podle jedné hypotetické představy významnou roli i molekuly HLA. Mikrobiální superantigeny, které se mohou přímo vázat na molekuly HLA II. třídy, aktivují velké množství T lymfocytů prostřednictvím variabilní oblasti  $\beta$ -řetězce TCR (receptoru T lymfocytů) s následným rozvojem autoimunity.

U nemocných je účast buněčné imunity v nefritogenní humorální imunitní odpovědi potvrzována již řadu let. Byly např. studovány fenotypové charakteristiky cirkulujících lymfoidních buněk. U nemocných s membranózní GN, IgA nefropatií a mesangioproliferativní GN byl prokázován zvýšený imunoregulační index s absolutním zvýšením CD4+ buněk. U IgA nefropatie se zvýšenými koncentracemi cirkulujícího IgA byla prokázána zvýšená aktivita pomocných T lymfocytů; s použitím IL-2 a IFN-gama jako markerů Th1, a IL-4 a IL-5 jako markerů Th2 subpopulací CD4+ buněk bylo ukázáno, že byly aktivovány jak Th1 tak Th2 lymfocyty. Abnormality T buněk jsou pravidelně pozorovány u nemocných v urémii, ale i u řady případů s chronickou GN; zvláště významné změny jsou přítomny u nemocných se SLE a membranózní GN.

V glomerulárních lézích jsou T lymfocyty nacházeny jen v malém počtu a pouze v některých studiích. Pouze 1 % všech buněk přítomných v infiltrátu u poststreptokokové GN bylo tvořeno T lymfocyty; zpočátku šlo o CD4+, později o CD8+ buňky. Poněkud vyšší zastoupení T lymfocytů bývá pozorováno u proliferativních forem chronických GN, většinou jsou však přítomny v průvodním tubulointersticiálním infiltrátu.

Hlavní role T lymfocytů se však chápe v řetězci imunitní odpovědi, začínající zpracováním antigenu APC (antigen prezentující buňka, např. makrofág, B lymfocyt, endoteliální buňka glomerulu, ale patrně i epitelální buňka ledvinných tubulů) a předložením spolu s molekulami HLA II. třídy CD4+ lymfocytům a tím i indukcí tvorby specifických protilátek B lymfocyty a plazmatickými buňkami.

### **Mediátory hrající roli v imunitním poškození ledvin**

Po depozici protilátek v ledvinné tkáni, ať již jako důsledek vazby se specifickým antigenem renálních struktur, nebo následek náhodného zachycení cirkulujících imunokomplexů, dochází ke spuštění biochemických reakcí vedoucích k ireverzibilnímu poškození ledvinné tkáně. Mnohé z těchto reakcí se překrývají; proto je těžké určit jejich podíl na jednotlivých histologických a funkčních ukazatelích glomerulární léze. Nejlépe prostudovaný je model anti-GBM nefritidy. Po vazbě protilátky s GBM je aktivován komplement s následným poškozením glomerulární cévní stěny enzymatickými produkty přilákaných neutrofilů a konečnou složkou komplementové kaskády, C5b-9, tvořící membranolýtický komplex (MAC). Efekt komplementu může být na všech etážích inhibován plazmatickými nebo na membráně navázanými inhibitory. Pro udržení zánětu je velmi důležitý vliv monocytů a makrofágů, zvláště v jeho pozdních, chronických fázích. Významně se uplatňují i destičky a PAF. Fibrin a fibrinolytické systémy, patrně spouštěné tkáňovému faktoru podobnou prokoagulační aktivitou infiltrujících buněk, mají podíl zvláště na tvorbě extrakapilárních srpků. Podstatnou roli hrají i eikosanoidy, reaktivní kyslíkové radikály (ROS) a další mediátorové molekuly uvolňované jak infiltrujícími, tak vlastními glomerulárními buňkami, nejčastěji mesangiálními.

Všechny tyto mediátory se postupně podílejí na rozvoji poškození glomerulu a intersticia, vedoucím k ireverzibilní skleróze. Který z těchto mediátorů hraje větší a který menší roli, nebylo dosud rozhodnuto. Jisté však je, že izolované působení proti jednomu z nich vede jen k minimálnímu snížení intenzity poškození. Nejnovější studie se nyní zaměřují na kontrolní mechanismy, ovlivňující tvorbu četných prozánětlivých molekul, s představou možnosti terapeutického zásahu. Cílem léčebného ovlivnění může být například NF-kB, (pozn.:...k=kappa! ),

transkripční regulační faktor zodpovědný za expresi mnohých prozánětlivých molekul.

### **Komplement a membranolýtický komplex**

Komplement hraje v patogenezi GN významnou roli. Na druhé straně je známo, že i deficiencie komplementu mohou predisponovat k rozvoji GN. Jak již bylo uvedeno, bývá komplement nejčastěji aktivován vazbou antigenu s protilátkou.

Systém komplementu je tvořen řadou plazmatických a membránových proteinů s enzymatickými, regulačními a dalšími vlastnostmi. Aktivace komplementu probíhá přes C3 složku buď klasickou nebo alternativní cestou a vede k uvolnění mnoha biologicky aktivních látek s konečným komplexem C5b-C9 s membranolýtickými vlastnostmi. K meziproductům, vznikajících během aktivace komplementové kaskády, patří anafylatoxiny a další vazoaktivní štěpy, látky chemotaktické pro neutrofile nebo stimulující funkci monocytů a makrofágů. Vedle těchto dílčích produktů komplementové kaskády má největší význam MAC. Membranolýtický komplex vytváří transmembránový kanál, který vede k osmotickému zničení takto napadené buňky. Vedle toho MAC stimuluje glomerulární epiteliální a mezangiální buňky k produkci mnoha zánětlivých molekul.

### **Polymorfonukleární leukocyty a monocytový fagocytární systém**

Neutrofile jsou přitahovány a akumulovány v glomerulech v místech vazby antigenu, protilátky a komplementu působením cytokinů, eikosanoidů, chemokinů, PAF, chemotaktických štěpů komplementu a vlastních receptorů (receptor pro C3b, CR1). Na glomerulárním zánětu se podílejí i mnohé z adhezních molekul, reagujících s povrchem neutrofilů.

Interakce mezi selektiny a jejich ligandami vede ke "kroužení" leukocytů po cévním endotelu, zvláště ve venulách. P-selektin (CD62P) je nacházen ve Weibel-Paladeových tělískách endoteliálních buněk a v granulích krevních destiček, z kterých může být transportován na buněčnou membránu. P-selektin může být exprimován v odpověď na přítomnost C5a nebo C5b-9 složek komplementu. L-selektin (CD62L) je přítomen na cirkulujících leukocytech a je rychle uvolňován při aktivaci buňky. E-selektin (CD62E, ELAM-1) je exprimován na povrchu endoteliálních buněk v odpověď na IL-1 nebo TNF- $\alpha$ . Následná adhezivita leukocytů navozená selektiny umožní interakci integrinů s jejich ligandami. Vazba integrinu s ligandou vede k podstatně pevnější, byť reverzibilní vazbě, umožňující extravazaci leukocytů. Integrin LFA-1 (CD11a/CD18) přítomný na neutrofilech a monocytech se váže s ICAM-1, ICAM-2 nebo ICAM-3. ICAM-1 se může současně vázat na jiném místě s jiným integrinem (CR3, CD11b/CD19), přítomným na neutrofilech a monocytech.

Migrace leukocytů z krve do tkáně závisí na kaskádě pochodů, zahrnující chemoatraktanty a adhezi buněk k endotelu, navozenou selektiny a integriny. K chemoatraktantům, přinášejícím důležité aktivační signály, náleží příslušníci chemokinové velkorodiny. Jde o látky, tvořené bazickými, heparin vázajícími molekulami o molekulární hmotnosti 8-10 kD, s chemotaktickými a prozánětlivými vlastnostmi. Patří k nim například destičkový faktor 4, IL-8, MIP-2, IP-10 (podtřída  $\beta$ ) a MIP-1, MCP-1, RANTES (podtřída  $\gamma$ ).

Neutrofile, vcestovalé do místa zánětu, mohou procházet přes GBM i TBM, jak bylo prokázáno v experimentu. V místě zánětu uvolňují ROS, eikosanoidy a spolupracují s krevními destičkami. Neutrofile uvolňují obsah svých azurofilních granulí (MPO, lysozym, elastáza, katepsin G, kyselá hydrolázy) i specifických granulí (lysozym,

kolagenáza, laktoferin, vitamin B12 vázající protein). V menším množství se uvolňují i obsahy dalších organel (proteináza-3, gelatináza, aktivátor plazminogenu, kyselé hydrolázy). Jak bylo prokázáno *in vitro*, mohou enzymy neutrofilů štěpit kolagen IV a tím poškozovat GBM a TBM.

Obdobně jako neutrofilů, mohou do glomerulu vcestovat i monocyty a makrofágy. V experimentu to bylo prokázáno například u akutní i chronické sérové nemoci. Makrofágy projevují jak imunoregulační vlastnosti (zvláště funkce APC), tak i efektorové funkce. V tomto případě se podílejí na složitých reakcích zahrnujících působení enzymů i jejich inhibitorů, složek komplementu, chemokinů, ROS, bioaktivních lipidů a růstových i inhibičních faktorů. Glomerulární a mezangiální makrofágy produkují v reakci na přítomnost imunokomplexů i cytokiny, zvláště IL-1 a TNF- $\alpha$ .

V současné době je ve spojení s monocytovým fagocytárním systémem zaměřena velká pozornost na oxid dusnatý (NO), produkovaný v ledvinách nejen monocyty a makrofágy, ale i vlastními buňkami glomerulu. NO je vysoce aktivní biologický posel, představující reaktivní součást takzvaného z endotelií odvozeného relaxačního faktoru (EDRF).

Monocyty a makrofágy jsou prokazovány jako součást glomerulárních srpků, patrně z důvodu fagocytózy produktů koagulace. Vysvětlením této přítomnosti však může být i jejich prokoagulační aktivita právě v místech s nahromaděným fibrinem. Monocytový fagocytární systém je intenzivně zkoumán i s ohledem na programovanou buněčnou smrt - apoptózu, která může postižením zúčastněných buněk významně ovlivnit vlastnosti fagocytózy.

### **Reaktivní kyslíkové radikály a eikosanoidy**

Studie zvažující působení ROS při vzniku imunitně navozeného poškození ledvin, zahrnují roli ROS uvolněných při metabolickém vzplanutí z neutrofilů a makrofágů do bezprostředního okolí buněk stejně jako produkci ROS samotnými glomerulárními buňkami. K postižení dochází tehdy, překročí-li množství ROS schopnosti přítomných antioxidantů, které je obvykle detoxikují. Projeví se oxidačním poškozením bílkovin, membránových lipidů a nukleových kyselin. ROS mohou podstatně ovlivňovat i zánětlivé procesy v glomerulu; děje se tak ovlivněním enzymových systémů i jejich inhibitorů, chemotaxe a metabolismu kyseliny arachidonové. Eikosanoidy jsou produkty kyseliny arachidonové a svými vazoaktivními a prozánětlivými vlastnostmi se podílejí na mnoha úrovních imunologického poškození renálního parenchymu. K vysoce biologicky aktivním eikosanoidům patří prostaglandiny a tromboxany, vzniklé působením cyklooxygenázy, a leukotrieny a hydroxy-mastné kyseliny (hydroxyeikosatetraenoové kyseliny - HETE), produkované působením tří hlavních lipooxygenáz (k lipooxygenázovým produktům, zachyceným v glomerulech různých druhů patří 12-HETE, 15-HETE, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> a LTE<sub>4</sub>).

### Literatura

1. **Couser, W. G.:** Pathogenesis of glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 44 (suppl. 42), 1993, s. S19 - S26.
2. **Makker, S. P.:** Mediators of immune glomerular injury. *Am. J. Nephrol.*, 13, 1993, s. 324 - 336.

3. **Salant, D. J., Natori, Y., Shimizu, F.:** Glomerular injury due to antibody alone. In: Neilson, E. G., Couser, W. G. (eds.): Immunologic renal diseases. Lippincott - Raven, Philadelphia, 1996, s. 359 - 375.
4. **Wilson C. B.:** The renal response to immunological injury. In: Brenner, B. M., Rector, jr., F. C. (eds.): The kidney, 4th. ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1991, s. 1062 - 1181.
5. **Wilson, C. B.:** Immune models of glomerular injury. In: Neilson, E. G., Couser, W. G. (eds.): Immunologic renal diseases. Lippincott - Raven, Philadelphia, 1996, s. 729 - 773.
6. **Wilson C. B.:** Renal response to immunologic glomerular injury. In: Neilson, E. G., Couser, W. G. (eds.): Immunologic renal diseases. Lippincott - Raven, Philadelphia, 1996, s. 1253 - 1341.