

PREHLADNÝ REFERÁT

IMUNOMODULAČNÉ LIEČEBNÉ POSTUPY PRI ZÁPALOVÝCH REUMATICKÝCH CHOROBÁCH POMOCOU DIALYZOVANÉHO HOMOGENÁTU LEUKOCYTOV

J. ROVENSKÝ, J. PEKÁREK¹, L. RAUOVÁ, J. LUKÁČ, D. ŽLNAY, K. ČECH¹

IMMUNOMODULATORY TREATMENT PROCEDURES IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES USING DIALYZED HOMOGENATE OF LEUKOCYTES

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

¹Ústav sér a očkovacích látok Sevac, a.s., Praha

Riaditeľ: Ing. J. Jansa

Súhrn

Cieľom našej práce bolo poukázať na význam DHL pri zápalových reumatických chorobách. Aj keď sa väčšina výsledkov dosiahla metódou bádateľskej sondy, išlo o otvorené štúdie, predsa len v závažných klinických situáciách prinieslo podávanie dialyzovaného homogenátu leukocytov (DHL) určitý benefit v prospech ťažko chorých pacientov so zápalovými reumatickými chorobami. Myslíme si preto, že uvedenú problematiku je potrebné naďalej rozvíjať a overovať jej účinok na vyšších počtoch pacientov, najmä tam, kde vzniká rezistencia proti imunosupresívnej liečbe, prehľbuje sa bunková imunodeficiencia a aktivizuje sa klinický obraz zápalového reumatického ochorenia. Treba uviesť aj to, že tento druh liečby je doplnkový a nepatrí predbežne k bazálnej liečbe systémových chorôb spojivového tkaniva.

Kľúčové slová: imunomodulačná liečba, zápalové reumatické choroby, dialyzovaný homogenát leukocytov.

V patogenéze systémových chorôb spojivového tkaniva majú významnú úlohu poruchy imunitných procesov, a preto je nevyhnutná ich úprava tak, aby v konečnom dôsledku nepoškodili nositeľa. Terapia systémových chorôb spojivového tkaniva sa doteraz realizuje predovšetkým imunosupresívnymi liečebnými prostriedkami. Uvedeným postupom sa však chorobný proces nepodarí vždy potlačiť a okrem toho pacienti hrozí riziko sekundárnych infekcií. Dlhodobým cieľom našej práce preto bolo a je zavedenie racionálnej liečby, ktorá nielenže potlačí autoimunitné

Summary

The aim of our presentation was to show the value of DHL in inflammatory diseases. The majority of the results were obtained by the research probe method in an open study, nevertheless dialyzed homogenate of leukocytes (DHL) administration proved to be beneficial in patients severely affected with inflammatory rheumatic diseases. Thus in our opinion, the problem deserves to be further studied. The therapeutic effect has to be verified on a greater number of patients involving particularly cases resistant to immunosuppressive therapy, with aggravating cellular immunodeficiency and activation of the clinical picture of inflammatory rheumatic disease. It should be noted that this is a complementary mode of treatment, which at present is not included in the basic therapy of systemic diseases of connective tissue.

Key words: immunomodulatory treatment, inflammatory rheumatic diseases, dialyzed homogenate of leukocytes.

procesy, ale aj udrží imunitný systém vo funkčnom stave tak, že dokáže plniť svoje fyziologické funkcie. Podľa našich skúseností optimálne nastavenie imunologickej homeostázy umožňuje spomaliť progresiu ochorenia a znížiť aktivitu chorobného procesu.

Imunosupresívna liečba často zapríčiňuje narušenie imunitných procesov. Klinicky sa to prejavuje zvýšenou vnímavosťou na niektoré infekčné agensy a rezistenciou proti doterajšej imunosupresívnej liečbe, pričom aktivita choroby pretrváva a choroba zvyčajne aj progreduje, napríklad

pri systémovej lupus erythematosus prechodom lupusovej glomerulonefritídy do obličkovej insuficiencie alebo opakovanými náporami psoriatickej erythrodermie. Hľadali preto spôsoby, ako včas klinicky a najmä laboratórne dokázať, kedy takýto stav vzniká a kedy je potrebné zaviesť imunostimulačnú liečbu dialyzovaným homogénatom leukocytov (DHL). Správnym klinickým laboratórnym postupom sme odhalili často sekundárnu imunodeficienciu a následným podaním DHL tak zabránili nežiaducim účinkom imunosupresívnej liečby. Imunosupresívna liečba často spôsobuje poruchu obranných mechanizmov, a tým aj ďalšie prehĺbenie imunologickej dysregulácie.

V minulých rokoch sme sa spoločne s pracovníkmi Ústavu sér a očkovacích látok (dr. J. Pekárek a spol.) presvedčili, že doplnenie základnej imunosupresívnej liečby prostriedkami upravujúcimi stav bunkovej imunity nielenže nezhoršuje základnú chorobu, ale naopak zlepšuje stav chorého (1). Vhodne indikovaná imunomodulačná liečba potlačí nežiaduce autoimunitné procesy vyvolávajúce klinické prejavy choroby a súčasne udrží všeobecne ochranné a regulačné imunitné procesy na funkčnej úrovni. Týmto spôsobom sa dosiahne jednak zmiernenie, prípadne vymiznutie klinických prejavov choroby, jednak sa predíde nežiaducim prejavom imunosupresívnej liečby.

Imunomodulačnú liečbu DHL sme klinicky začali používať roku 1978 v liečbe ťažkých foriem psoriázy a psoriatickej artritídy (2). Išlo zvyčajne o chorých s ťažkými formami psoriázy — psoriatickej erythrodermie, geografickej formy alebo numulárnej formy. Príčinou zavedenia terapie psoriázy DHL bol:

1. ťažký klinický stav,
2. časté recidívy,
3. rezistencia proti terapii najmä metotrexátom.

Pri takto klinicky definovaných psoriázach alebo psoriatických artritídach sme zisťovali znížené počty T-lymfocytov, ktoré sme detegovali aktívnym testom a celkových E-roziat. Po zavedení terapie DHL sa veľmi rýchlo hojili kožné prejavy, pričom tento efekt pretrvával viac ako 6 mesiacov. Podobne úspešne sme podávali DHL pri psoriatickej erythrodermii, ktorá bola rezistentná proti liečbe metotrexátom s cyklickými recidívami. Po aplikácii 5 ampúl DHL sa výrazne zlepšil klinický obraz ťažkých erythrodermických foriem, podarilo sa znížiť výskyt recidív. Po takto úspešnom liečebnom zásahu sa zvyčajne zvýšil počet T-lymfocytov a súčasne sa obnovila účinnosť liečby metotrexátom tým, že leukocytový dialyzát upravuje sekundárnu imunodeficienciu, ktorá bola navodená metotrexátom. Zistili sme, že pri ťažkých formách psoriáz, ktoré sú rezistentné proti terapii metotrexátom, sa často znižuje počet supresorových cytotoxických T-lymfocytov so znakom CD8. Aplikácia DHL pomôže odstrániť iatrogénnu imunodeficienciu odstrániť a upraviť znížené počty CD8+ T-lymfocytov (3).

Z ďalších nozologických jednotiek sme technikou bádateľskej sondy poukázali na úspešnú liečbu rôznych foriem vaskulitíd. Imunomodulačná terapia zahŕňala okrem glukokortikoidov a cytostatík aj podávanie DHL. Po pridaní DHL sa zvyčajne znížil rozsah a frekvencia kožných vyrážok, mohla sa znížiť aj dávka glukokortikoidov a v jednom prípade sa upravil aj močový nález. Z laboratórných parametrov sa zvýšil počet T-lymfocytov tvoriacich aktívne rozety, supresorových cytotoxických T-lymfocytov so znakom CD8. Ukazuje sa, že aj v tomto prípade, aj keď ide o techniku bádateľskej sondy, prípravok DHL pomohol utlmiť aktivitu choroby, t.j. zmierniť alebo dokonca odstrániť niektoré klinické príznaky rôznych foriem vaskulitíd (4). Podobné výsledky dokázali v minulosti aj Borysová a Konrád (5). Zlepšenie klinického stavu sme pozorovali v jednom prípade Wegenerovej granulomatózy, pri ktorej terapia DHL umožnila znížiť dávky glukokortikoidov, pomohla udržať stabilný močový nález, a teda potlačiť glomerulonefritídu a odstrániť sekundárnu infekciu (6).

Z ďalších klinických jednotiek sme DHL úspešne použili raz v liečbe recidívy nefrotického syndrómu, pri úprave Raynaudovho fenoménu pri systémovej skleróze a pri rezistentných formách reumatoidných artritíd s polyvalentnou liekovou precitlivosťou.

Ďalšími klinickými situáciami, keď možno v reumatológii použiť DHL, sú septické stavy, ktoré bývajú veľmi závažné pri difúzných chorobách spojivového tkaniva. U pacientov s relatívne nízkym počtom DR+ monocytov nižším ako 40 % zistili Rauová a spol. (7) vyšší výskyt infekcií. U 5 pacientov bol podaný DHL v dávke 2 ampulky týždenne. Po aplikácii sa u 3 pacientov zvýšil počet DR+ monocytov spoločne s počtom T-pomocných lymfocytov CD4+ a poklesom aktivovaných T-lymfocytov. U týchto pacientov sa zlepšil aj ich klinický stav na rozdiel od ostatných dvoch, u ktorých sa počet DR monocytov nezvýšil, ale naopak klesol. Ukazuje sa teda, že sledovanie expresie receptorov DR v membráne monocytov je veľmi dobrým ukazovateľom obransychopnosti organizmu vhodným na monitorovanie imunomodulačnej liečby.

Pre zásah do imunitného systému bolo vypracovaných už niekoľko liečebných postupov a použilo sa množstvo látok. Vlastná liečba narušenej imunity bola priliehavo nazvaná imunomodulácia a použili sa liečivá imunomodulátory. Pretože cieľom liečby je zabezpečenie normálnej funkcie imunitného systému, používajú sa v liečbe nielen imunostimulátory, ale aj imunosupresoricky fungujúce látky.

V liečbe porúch tohto typu imunitných reakcií, ktoré sa nazývajú špecifická bunková imunita alebo aj T-bunková imunita, sa v klinickej praxi úspešne používa DHL. U nás sa tento prípravok distribuuje pod názvom Immodin Sevac, predtým Transfér faktor Sevac. Tento prípravok je viaczložkový, obsahuje mnoho biologicky aktívnych látok, ktoré sú však v tomto DHL zastúpené vo fyziologických pomeroch,

t.j. v množstvách a vzájomných vzťahoch, ktoré sa v organizme normálne vyskytujú.

Výhodou tohto prípravku je to, že obsahuje spektrum fyziologicky sa vyskytujúcich biologicky aktívnych látok, takže organizmus, ktorý trpí určitou poruchou imunitného systému, má možnosť si z tejto zmesi vybrať to, čo na svoju normálnu funkciu potrebuje. V dôsledku bohatého spektra biologicky aktívnych látok, ktoré majú prevažne vplyv na imunitný systém, sa tento prípravok osvedčil pri viacerých poruchách imunitného systému. Preto sa ako hlavná indikácia liečby určila podmienka, že prípravok sa má použiť všade tam, kde v patogenéze majú podstatnú úlohu rôzne dokázateľné poruchy imunity. Preto sa tento prípravok použil vo veľkej skupine stavov primárnych a sekundárnych porúch imunity.

Okrem týchto vyslovene jasných indikácií existuje doteraz veľa chorôb, ktorých etiológia je predbežne neznáma. Podstatné je, že práve tieto typy chorôb sú často rezistentné proti súčasnej bazálnej liečbe. Postupom času sa vytvárali rôzne hypotézy o etiológii, resp. patogenéze týchto chorobných stavov. Predpokladala sa napríklad účasť autoimunitných, resp. autoagresívnych mechanizmov, ďalej vírusová etiológia (na podklade schopností niektorých T-lymfocytov cielene ničiť bunky infikované určitým vírusom, alebo dokonca bunky obsahujúce subvírusové partikuly, ktorých antigénovú zložku sú T-lymfocyty uvedené vyššie schopné rozpoznať). V dôsledku týchto hypotéz sa pri celej skupine týchto chorôb zaviedla napríklad imunosupresívna liečba. Pretože u niektorých pacientov postihnutých systémovými chorobami spojivového tkaniva bolo možné okrem iného dokázať aj určité poruchy bunkovej imunity, usilovali sa niektorí klinickí pracovníci zaviesť do liečby prípravok DHL.

Jednou z týchto chorôb je napríklad psoriáza. Pri tejto nozologickej jednotke sa dokázalo, že vo vybranej skupine pacientov môže mať DHL skutočne aj klinický efekt (8). Účinnosť DHL v týchto prípadoch podporuje aj zistenie, že prípravok bol účinný najmä u osôb, u ktorých zlyhala liečba metotrexátom, teda látkou s vyslovene imunosupresívnym charakterom. Podrobné imunologické sledovanie úspešne liečených pacientov potvrdilo, že u nich má DHL predovšetkým vplyv na T-lymfocyty CD8+, o ktorých sa predpokladá, že majú za určitých okolností supresorový, resp. imunoregulačný charakter. Okrem tohto efektu si však treba uvedomiť, že DHL predstavuje zmes biologicky aktívnych látok, z ktorých niektoré majú iný ako imunologický aktívny účinok. Všeobecne možno konštatovať, že látky obsiahnuté v DHL majú vplyv na imunitný systém, majú diferenciačný charakter a priamy farmakologický účinok (9). Diferenciačný účinok spočíva v schopnosti týchto látok doviest lymfocyty, prípadne ďalšie bunky do štádií schopných funkcie. Treba zdôrazniť, že tento účinok sa týka aj buniek, ktoré majú podiel na krvotvorbe. Do tretej skupiny farmakologicky aktívnych látok možno zaradiť niektoré

protizápalové faktory, látky schopné potenciovať priamo fagocytovú aktivitu (zabíjačský systém, tráviace enzýmy a podobne).

Okrem toho možno do tejto skupiny zaradiť aj rôzne látky, resp. cytokíny zúčastňujúce sa na tvorbe a kontrole zápalového procesu. Zápalový proces, ktorý má v prvých fázach obrannej reakcie jednoznačný obranný, pre organizmus priaznivý účinok, môže v ďalších fázach spôsobovať naopak tkanivové poškodenie a stáva sa príčinou chronickej choroby. Látky obsiahnuté v DHL majú potom schopnosť kontrolovať, prípadne usmerňovať priebeh zápalu. Možno predpokladať, že pri ťažkých formách psoriázy a rôznych formách vaskulitíd mohli mať na priaznivom účinku liečby okrem iného podiel aj látky, ktoré zabezpečujú obranu proti rôznym infekciám spôsobujúcim zhoršovanie pôvodných kožných afekcií. Nech bol mechanizmus klinického účinku liečby DHL akýkoľvek, nemožno poprieť jeho klinický účinok, ktorý často nebolo možné dosiahnuť nijakým iným spôsobom. Pri liečbe vaskulitíd treba uviesť aj ďalšie biologické aktivity, ktoré sú obsiahnuté v DHL ako látky prispievajúce k hojeniu rán a k zlepšeniu klinického stavu. Živná a spol. (10) dokázali, že DHL mal priaznivý účinok na hojenie pečene u potkanov po 75 % hepatektómii, a ďalej, že DHL výrazne stimuloval tkanivové dýchanie na Wartburgovom prístroji (11).

DHL sa však použil pri mnohých ďalších chorobách spojivového tkaniva. V týchto prípadoch ide väčšinou o choroby, ktoré majú podklad v imunopatologickom mechanizme. Preto sa u takto postihnutých pacientov väčšinou aplikuje intenzívna imunosupresívna liečba. Jej nevýhodou (glukokortikoidy a cytostatiká) je, že podávané imunosupresívne lieky postihujú okrem imunitného systému aj ďalšie bunkové systémy. Tieto látky nemajú schopnosť rozlíšiť „priaznivé“ a „nepriaznivé“ imunitné reakcie. Na jednej strane majú tieto látky schopnosť potlačiť nežiaduce imunitné reakcie, na druhej strane však potláčajú aj priaznivé obranné reakcie. V dôsledku toho často vznikajú až septické komplikácie. V týchto prípadoch určité imunomodulátory, ako je DHL, izoprinozín a levamizol pôsobia priaznivo, pretože vyrovnávajú nežiaduci vplyv týchto látok na obranný imunitný systém a naopak, akcentujú ich potlačujúci účinok na nežiaduce autoagresívne procesy.

U takto liečených pacientov je dôležité sledovať expresiu znakov DR, čo umožní včasné začatie imunoreštauračnej liečby.

DHL sa použil aj pri ďalších chorobách spojivového tkaniva, ako je juvenilná chronická artritída, reumatoidná artritída, ktoré boli zvyčajne rezistentné proti bazálnej liečbe spojennej aj s polyvalentnou liekovou precitlivenosťou. Pretože predbežne sa s konečnou platnosťou nedokázala etiológia JCA a RA, pri ktorých môžu mať okrem genetických faktorov dôležitú úlohu aj ďalšie faktory, ako sú vírusová infekcia, rôzne antigénové mimikri (antigény

mikróbov napodobňujú svojim antigénovým zložením niektoré antigény vlastných tkanív), možno teoreticky uvažovať o účinku látok obsiahnutých v DHL aj na tieto protiinfekčné mechanizmy. Na záver treba povedať, že DHL je zmes biologicky aktívnych látok, ktoré majú vplyv na imunitné, ako aj na ďalšie systémy v organizme. Na to treba pamätať pri liečbe chorôb s doteraz neznámou etiológiou. Aj keď hlavnou indikáciou liečby DHL majú byť rôzne poruchy imunity, nemožno vylúčiť, že DHL môže mať vzhľadom na obsah ďalších biologicky aktívnych látok priaznivý účinok na mnohé ďalšie fyziologické procesy v organizme, najmä procesy regulujúce zápalový proces alebo proces regenerácie tkaniva.

LITERATÚRA

1. **Rovenský, J., Pekárek, J.:** Zásady imunomodulační léčby difúzních chorob spojiva. *Novinky Med*, 1984, s. 7—57.
2. **Rovenský, J., Schröder, I., Pekárek, J., Švejcar, J., Vlček, F.:** Transfer factor treatment in patients with psoriasis. S. 605—610. In: Khan, A., Kirk Patrick, C.H., Hill, N.O. (Eds.): *Immune regulators in transfer factor*. New York, Academic Press 1979.
3. **Rovenský, J., Rauová, L., Raffayová, H., Pekárek, J., Vlček, F.:** Možností úpravy sekundárneho imunodeficitu spôsobeného metotrexátom pri psoriatickej artritíde pomocou dialyzovaného homogenátu leukocytov. *Zprávy Sevac*, 1992, s. 35—41.
4. **Rovenský, J., Pekárek, J., Lukáč, J., Rauová, L., Niepel, G., Čech, K., Blažíčková, S.:** Immunotherapeutische Beeinflussung verschiedener Vaskulitis Formen. S. 89—93. In: Metzner, G., Kissler, H. (Eds.): *Erkrankungen und Immunopathogenese*. München—Bern—Wien—New York, W. Zuckschwerdt Verlag 1993.
5. **Borysová, L., Konrád, B.:** Vaskulitis alergica léčaná dialyzovaným extraktom z leukocytů. *Prakt Lék*, 64, 1984, s. 617—680.
6. **Rovenský, J., Mucska, J., Redhammer, R., Pekárek, J., Pružinec, P.:** Wegener s granulomatosis: Some comments on the diagnosis and therapy. 1990, s. 349—353. In: č. 11 *Huo Bav-lai, Wang Ru Lahng*.
7. **Rauová, L., Rovenský, J., Lukáč, J., Pekárek, J.:** Expresivita HLA-DR antigénov na monocytoch pri zápalových reumatických chorobách. *Reumatológia*, 4, 1991, s. 205—210.
8. **Bystroň, J., Dobešová, J., Petřek, M.:** Transfer faktor SEVAC u těžkých forem lupenky. *Zprávy Sevac* 1992, s. 75—81.
9. **Pekárek, J., Čech, K.:** Léčebné využití preparátu Transfer faktor SEVAC a perspektiva využití jednotlivých složek dialyzátu homogenátů leukocytů. *Prakt Lék*, 66, 1986, s. 499—508.
10. **Živná, H. a spol.:** The effect of dialysates of various organ homogenates on the liver regeneration in partially hepatectomized rats. S. 176—188. In: *Huo Bao-lai, Wang Ru Zhang, Zou Zhao-fen* (Eds.): *Research and Application of Transfer Factor and DLE*. Beijing, XUEYUAN 1989.
11. **Vejbora, O. a spol.:** The effect of DLE on the tissue respiration of rat liver homogenates. S. 24—25. In: *Huo Bao-lai, wang Ruzhang, Zou Zhao-fen* (Eds.): *Research and Application of Transfer Factor and DLE*. Beijing, XUEYUAN Press 1989.

Do redakcie došlo 2.12.1996.

Adresa autora: Prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřeží I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.

ZASLŮŽENÁ ODMENA ZA POCTIVÚ PRÁCU

Na **Svetovom kongrese osteoporózy**, ktorý sa konal 18.—23. mája 1996 v Amsterdame za prítomnosti približne 3000 účastníkov dostal vedúci epidemiologického oddelenia Výskumného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch MUDr. Pavol Masaryk, CSc., *Cenu mladých výskumných pracovníkov*.

Martinská fakultná nemocnica poriadala 12.—13. septembra 1996 za účasti takmer 200 lekárov zo Slovenska a Česka v poradí 15. podujatie **Dni mladých internistov**, na ktorom udelili *prvú cenu prednostu I. internej kliniky* pracovníčke Výskumného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch MUDr. Alene Tuchyňovej a spolupracovníkom.

Úprimne blahoželáme a prajeme ďalšie významné úspechy.

Redakcia