

SLIZNIČNÁ IMUNITA U DETÍ – MOŽNOSTI IMUNOMODULÁCIE A ALERGIE

MUDr. Katarína Gerecová

I. klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

Slizničný imunitný systém tvorí najväčšiu zložku imunitného systému. Svojou imunoregulačnou funkciou sa aktívne zúčastňuje na vzniku a priebehu alergických chorôb. Prudký nárast výskytu alergií v ostatných rokoch súvisí pravdepodobne s rozšírením očkovania, zlepšením hygienických podmienok a častým užívaním antibiotík. Tieto faktory majú za následok pokles antigénnych stimulov, dysreguláciu imunitnej odpovede na antigény a nerovnováhu vo vývoji subpopulácií T lymfocytov. Slizničný imunitný systém prispieva k vzniku a rozvoju alergických ochorení nedostatočnou tvorbou alergén špecifických T regulačných lymfocytov a/alebo nedostatkom mikrobiálnych stimulov, ktoré navodia Th1 typ imunitnej odpovede. Moduláciou črevnej mikroflóry mikrobiálnymi preparátmi – bakteriálnymi extraktmi a probiotikami možno vplyvať na slizničný imunitný systém, navodiť stav imunologickej tolerancie, alebo zmierniť prejavy alergií.

Kľúčové slová: slizničná imunita, T regulačné lymfocyty, imunomodulácia, alergie.

MUCOSAL IMMUNITY IN CHILDREN – OPPORTUNITIES OF IMMUNOMODULATION AND ALLERGIC DISEASES

Mucosal immune system is the greatest part of human immune system. Mucosal immune system actively participates in development and course of allergic diseases by its immunoregulation function. In recent years, the prevalence of allergies increased markedly. It has been likely linked to wide-spread vaccination, improvement of hygienic standards and frequently usage of antibiotics. All these factors result in reduce environmental antigen stimuli and dysregulation in T subpopulations. Mucosal immune system contributes to development of allergic diseases by the lack production of allergen specific T regulatory cells and/or lack microbial stimulation leading to a shift towards Th1 immune response. Immunomodulation of intestinal microflora by microbial products – bacterial extracts and probiotics is able to modulate mucosal immune system and can establish immunological tolerance or reduce symptoms of allergies.

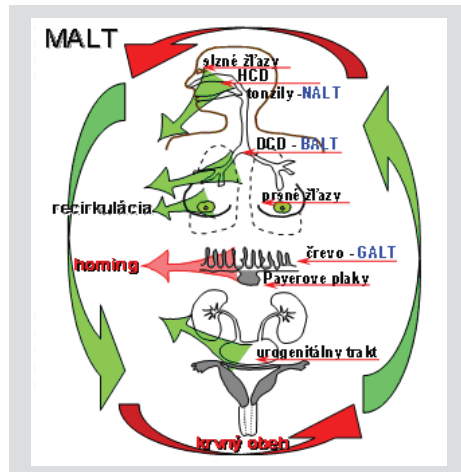
Key words: mucosal immunity, T regulatory cells, immunomodulation, allergic diseases.

Pediatr. prax, 2007; 4: 212–216

Úvod

Slizničný imunitný systém (MALT – *mucosa associated lymphoid tissue*) tvorí najrozsiahlejšiu zložku imunitného systému človeka. Organizmus sa na tejto úrovni stretáva s množstvom patogénnych a nepatogénnych mikroorganizmov, antigénnych podnetov, ktoré sú zložkami potravy, fyziologickej mikroflóry slizníc a vzduchu. Mnohé z týchto látok sú potencionálnymi alergénmi. MALT delíme podľa anatomických lokalít na slizničný imunitný systém čreva (GALT – *gut associated lymphoid tissue*), dýchacieho traktu (BALT – *bronchus associated lymphoid tissue*), nosa (*nasal associated lymphoid tissue*) (obrázok 1). Úlohou MALT-u je zabrániť prieniku patogénnych mikroorganizmov a imunogénnych zložiek do vnútorného prostredia.

Obrázok 1. Slizničný imunitný systém.



Sekrečné imunoglobulíny

Jedným z hlavných obranných faktorov humorálnej povahy na slizničných povrchoch sú sekrečné IgA (sIgA). Produkujú ich B lymfocyty a plazmatické bunky v submukózných vrstvách. Okrem sIgA sa na slizniciach nachádza aj sekrečný IgM (sIgM). Uplatňuje sa u novorodencov a u osôb so selektívnym deficitom IgA. Difúziou sa dostáva na slizničné povrchy aj IgG, ktorý pôsobí najmä v dolných dýchacích cestách, kde sa degraduje proteolytickými enzýmami pomalšie ako v tráviacom trakte (18, 6). Úlohou sekrečných imunoglobulínov (sIg) je zabezpečiť na slizniciach spolu s mechanizmami prirodzenej imunity a fyziologickými obrannými bariérami **imunitnú exklúziu**, t. j. zabrániť mikroorganizmom, baktériovým toxínom, potravinovým antigénom a iným noxám, aby prenikli do makroorganizmu. Význam sIgA na slizniciach potvrdzuje zvýšený výskyt alergických ochorení u pacientov so selektívnou deficienciou IgA v dôsledku poškodennej bariérovej funkcie (16, 3).

Vývoj slizničného imunitného systému

U zdravého donoseného novorodenca je slizničný imunitný systém schopný odpovedať na antigénne podnety. Markerom imunokompetencie slizníc je vymiznutie IgG zo slizničných sekrétov a prítomnosť sIgA na slizniciach (2, tabuľka 1). Nezastupiteľnú úlohu vo vývoji imunitného systému zohráva **dojčenie**. Materské mlieko obsahuje celý rad imunologicky nešpecifických a špecifických zložiek (tabuľka 2). Význam sIgA v materskom mlieku dokazujú štúdie opisujúce vyšší výskyt alergií u detí matiek so

selektívnou deficienciou IgA. Predpokladá sa, že nedostatok sIgA v materskom mlieku môže mať za následok väčší prienik alergénov cez črevnú sliznicu dojčaťa. Stále sa diskutuje o prítomnosti alergénov v materskom mlieku napr. β laktoglobulínu, ovalbumínu, gliadínu a ich schopnosti senzibilizovať vďaka zvýšenej priepustnosti črevnej sliznice v novorodeneckom období. Treba však podotknúť, že antigény, ktoré prenikli do materského mlieka boli spracované slizničným lymfatickým tkanivom matky, čo znamená, že v materskom mlieku sú prítomné aj protilátky proti týmto antigénom. Takto prezentované antigény spolu so špecifickými protilátkami navodia skôr toleranciu ako senzibilizáciu (13, 5). Diskutabilná je aj otázka eliminačnej diéty v gravidite. Zatiaľ nie je dokázaný znížený výskyt alergických ochorení u detí matiek, ktoré dodržovali prísnu eliminačnú diétu v gravidite. Čiastočný efekt môže mať eliminačná diéta počas dojčenia, ale len v znížení frekvencie manifestácií a intenzity alergií u atopikov do 3 rokov veku (1). Ďalším faktorom ovplyvňujúcim vývoj MALT-u je **črevná mikroflóra** ako hlavný antigénny stimul pre rozvoj imunity. Zníženie počtu prirodzených infekčných stimulov z prostredia má za následok nerovnováhu vo vývoji subpopulácií T lymfocytov. Proces osídľovania sa začína už narodením. Existujú rozdiely v osídľovaní jednotlivými druhmi baktérií u detí dojčených a u detí na umelej výžive. U dojčených detí sa do 5. dňa po pôrode ustáli výrazná kolonizácia baktériami z rodu *Bifidobacterium*, ktoré sú dôležitým ochranným faktorom proti škodlivým mikroorganizmom a zohrávajú úlohu pri dozrievaní čreva.

Hygienická hypotéza vzniku alergických chorôb, T regulačné lymfocyty

Prudký nárast výskytu alergií v ostatných rokoch, najmä v ekonomicky rozvinutých krajinách súvisí pravdepodobne s rozšírením očkovania, zlepšením hygienických podmienok a častým užívaním antibiotík, najmä širokospektrálnych (4). Všetky tieto faktory majú za následok pokles antigénnych stimulov z prostredia, dysreguláciu imunitnej odpovede na antigény a vznik nerovnováhy vo vývoji subpopulácií T lymfocytov v prospech Th2 fenotypu, ktorý sa spája s atopiou. Avšak alergické choroby sa nedajú vysvetliť len dysreguláciou Th1 a Th2 typu imunitných reakcií. Proti zjednodušenému chápaniu hygienickej hypotézy svedčí niekoľko argumentov: a) nárast výskytu Th2 typu ochorenia je sprevádzaný aj nárastom chorôb Th1 typu ako sú nešpecifické zápal čreva, b) parazitárne infekcie vyvolávajúce Th2 imunitnú reakciu chránia pred klinickou manifestáciou atopie a c) zistenie, že alergén špecifické Th1 bunky môžu u astmatikov znížiť produkciu hlienu a infiltráciu eozinofilmi, ale neovplyvňujú bronchiálnu hyperreaktivitu spôsobenú Th2 bunkami. Všetky tieto pozorovania viedli k názoru, že na supresii alergickej reakcie sa okrem dysbalancie Th1 a Th2 typu reakcií podieľajú aj iné mechanizmy. Zistilo sa, že všetky typy mikrobiálnych stimulov vedúcich k Th1 alebo Th2 imunitnej odpovedi indukujú **regulačné T bunky (T regs)**, ktoré sekréciu

Slizničná imunokompetencia	Markery
Zrelosť slizničných membrán	Vymiznutie IgG zo slizničných sekrétov po pôrode indikuje, že slizničná membrána je celistvá, neprepustná.
Výskyt sekrečných protilátok	Výskyt slgA v slizničných sekrétoch svedčí o zrelosti a ukončení vývoja epitelialnej vrstvy. Vymiznutie sekrécie IgD na slizničných sekrétoch znamená prepnutie B lymfocytov na sekréciu IgA.
Špecifická imunita	Výskyt špecifických protilátok slgA a slgM ako reakcia na prekonanú infekciu alebo po vakcinácii svedčí o efektívnosti slizničného imunitného systému.
Vrodená imunita	Dostatočne vysoká koncentrácia antimikrobiálnych látok v slizničných sekrétoch napr. laktoferín, lyzozým poskytuje adekvátnu ochranu slizníc.

Bunkové zložky	Humorálne zložky
Makrofágy 60 % Neutrofilny 30 % Lymfocyty 8 % T lymfocyty 80 % B lymfocyty 20 % Eozinofily Epitelové bunky	slgA (IgG, IgM) TGF β IFN γ Solubilné – molekuly HLA I.,II. triedy - adhezívne molekuly - receptory pre cytokíny Laktoferín Lyzozým Defenzíny Komplement

imunosupresívnych cytokínov IL 10 a TGF β tlmia imunitnú odpoveď a obmedzujú ich škodlivé imunopatologické dopady (17). Obidva cytokíny pôsobia na dýchacie cesty znížením produkcie hlienov a znížením hyperreaktivity (obrázok 2; 15). Podľa hygienickej hypotézy vzniku alergických ochorení sa usudzuje, že nedostatočná expozícia mikrobiálnym a parazitárnym antigénom vo vyspelých krajinách vedie k nedostatočnému vytvoreniu rôzneho spektra T regs v detstve. Práve táto "insuficencia" v množstve, ale aj funkcii T regs vedie v neskoršom období ku klinickej manifestácii alergických chorôb. Klinické štúdie u detí s alergiou na kravské mlieko (CMA – cow milk allergy) ukázali, že tie deti, u ktorých vymizla CMA mali vyšší počet prirodzených T regs a in vitro došlo k poklesu proliferácie mononukleárov po stimulácii β laktooglobulínom v porovnaní s deťmi, u ktorých pretrvávali príznaky CMA (12). Tieto nálezy poukazujú na schopnosť T regs inhibovať funkciu efektorových buniek v alergickom pochode, a tým prispievať k potlačeniu alergických príznakov. Tiež sa potvrdilo, že systémové aj inhalačné kortikosteroidy ako najúčinnější látky tlmiace alergický zápal zvyšujú počet T regs buniek (9).

Fyziologická mikroflóra slizníc, molekulové vzory patogénnosti mikroorganizmov (PAMPs – pathogen associated molecular patterns), receptory rozpoznávajúce vzory patogénnosti (PRRs – pattern recognition receptors)

Hygienická hypotéza vzniku alergií vychádza zo skutočnosti, že epidemiologickými a terapeutickými zásahmi sa obmedzil výskyt infekcií osobitne v detskom veku. V dôsled-

ku toho je nedostatok stimulačných signálov určitých mikroorganizmov, ktoré sú nevyhnutne potrebné pre fyziologický vývoj a dozrievanie imunitného systému. K tomuto stavu ešte prispieva nevhodné zloženie črevnej mikroflóry a podávanie antibiotík (4). Rozličné druhy baktérií sú bežnými komenzálmi gastrointestinálneho traktu, ktoré bránia črevnú sliznicu pred kolonizáciou patogénnymi kmeňmi baktérií. Mikroflóra slizníc je neoddeliteľnou súčasťou MALT-u. **Zdraviu prospešné baktérie** nazývame **probiotické**. Črevná mikroflóra, črevný epitel a GALT vedú medzi sebou „kontinuálny dialóg“. Probiotické mikroorganizmy vstupujú do imunitnej odpovede na antigény a stávajú sa tak súčasťou imunitného systému (8). Táto komunikácia medzi mikroorganizmami a makroorganizmami sa uskutočňuje prostredníctvom receptorov. Zo strany mikroorganizmov sú **molekulové vzory patogénnosti (PAMPs)**. Ide o súbor molekúl sacharidov, lipidov alebo glykolipidov, ktoré sú spoločné viacerým druhom mikroorganizmov a ktoré sa nevyskytujú v makroorganizme. PAMPs sú ligandami pre vzorkové receptory hostiteľa. **PRRs** sú vzorkové receptory na strane hostiteľa, ktoré rozlišujú medzi patogénnymi mikroorganizmami (nebezpečné podnety) a prevažujúcimi nepatogénnymi mikroorganizmami (bezpečné podnety). Interakcie medzi PRRs a PAMPs určitých mikroorganizmov vedú k syntéze imunoregulačných cytokínov, ktoré sú nevyhnutné pre vznik imunologickej tolerancie v perinatálnom a postnatálnom období a pre vznik adekvátnej imunitnej odpovede počas celého života.

Základnou skupinou PRRs, ktoré po väzbe PAMPs aktivujú mechanizmy vrodenej zápalovej odpovede sú **Toll receptory (TLRs – Toll like receptors)**. TLRs sa exprimujú na povrchoch väčšiny tkanív, ale najmä na bunkách, ktoré sú v kontakte s vonkajším prostredím. Úlohou TLRs je a) rozpo-

DOPHILUS



Jediné probiotiká s čítom pre vek

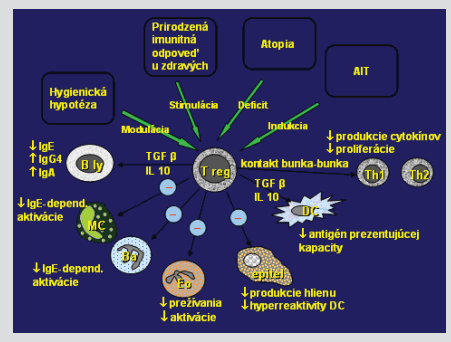


Probiotiká pre dojčatá INFANTS DOPHILUS sú jediné probiotiká vhodné pre deti už od narodenia

Vďaka unikátnemu zloženiu je INFANTS DOPHILUS veľmi prospešný pre zdravie malého dieťaťa. Najmä Bifidobacterium infantis pomáha vytvoriť a udržať prirodzenú fyziologickú mikroflóru v organizme dieťaťa od narodenia až do 5 rokov.

Infants Dophilus
PROBIOTIKÁ PRE DOJČATÁ

Obrázok 2. Úloha regulačných buniek pri alergickej reakcii (upravené podľa Moingeon a spol., 2006).



znáť patogénne mikroorganizmy, b) navodiť antimikrobiálnu obranu prostredníctvom mechanizmov prirodzenej imunity (fagocytóza, zápal), c) uľahčiť adaptívnu imunitnú odpoveď (indukcia tvorby cytokínov, aktivácia buniek prezentujúcich antigén) a d) pomáhať pri reparácii poškodeného tkaniva. Zo známych 11 TLRs sa význam pri atopii pripisuje receptorom **TLR 4**, **TLR 9**. Základnou funkciou **TLR 4** je rozpoznanie lipopolysacharidov gramnegatívnych baktérií. Z epidemiologických štúdií vyplýva, že k hlavným „protektívnym“ faktorom rozvoja alergie patrí narodenie a pobyt na vidieku, včasný kontakt s domácimi zvieratami ako aj kontaminácia domáceho prostredia endotoxínom (18). Spoločnou bázou týchto faktorov je expozícia gramnegatívnych mikróbov od ranného detstva. Tento ochranný účinok sa vysvetľuje správnym dozrievaním „neatopického“ Th1 typu fenotypu u dojčiat a malých detí. V experimente na zvieracích modeloch sa dokázalo, že stimulácia TLR 4 lipidom A pred senzibilizáciou alergénom vedie k zníženiu infiltrácie pľúc eozinofilmi, poklesu hodnôt IL 13 z bronchoalveolárnej laváže, poklesu sérového IgE a nižšej bronchiálnej hyperreaktivity. Experimentálne zvieratá s plne funkčným TLR 4, ale s redukovanou črevnou mikrobiotou antibiotikami mali po expozícii alergénom podobné alergické príznaky a reagovali Th2 typom imunitnej odpovede ako skupina zvierat s nefunkčným TLR 4. Po osídlení čreva komenzálnymi baktériami v čase senzibilizácie alergénom sa alergické prejavy nepozorovali (17). To potvrdzuje význam komenzálnej črevnej mikrobioty ako zdroja signálov (ligandov) pre TLR 4. Stimulácia TLR 4 baktériami črevnej mikrobioty dokáže ochrániť organizmus pred alergickými prejavmi. V súčasnosti ešte nie je jasné, či túto schopnosť potláčať náchylnosť k alergickému typu odpovedi majú len LPS gramnegatívnych baktérií, alebo aj iné časti črevnej mikrobioty, ako sú grampozitívne baktérie, kvasinky (17, 4). Ligandom pre **TLR 9** sú úseky nemetylovaných CpG oligonukleotidov (ODNs – *oligodeoxynucleotides*), ktoré sú súčasťou DNA mnohých baktérií. Väzba CpG motívov mikroorganizmov na TLR 9 indukuje v monocytoch a dendritových bunkách tvorbu IL 12 a IL 18 a následne produkciu IFN γ v T bunkách, čo uprednostňuje Th1 typ odpovede. Existujú viaceré práce, ktoré dokazujú, že aplikácia konjugátu CpG so špecifickým alergénom je schopná u zvierat, ale aj u človeka ulmiť Th2 typ reakcie, čo sa prejaví nižšími sérovými hladinami alergén špecifického IgE a oslabením alergických symptómov (17, 4). Okrem toho, systémová aj lokálna (sliz-

ničná) aplikácia alergénu a syntetického CpG (ISS ODNs – *synthetic immunostimulatory sequence ODNs*) je účinná pri ústupe alergickej senzibilizácie. Tieto poznatky naznačujú možnosť imunomodulácie atopických chorôb prostredníctvom signálov cez TLR 9 syntetickými ODNs.

Imunomodulácia a alergie

Slizničný imunitný systém prispieva k vzniku a rozvoju alergických chorôb nedostatočnou tvorbou alergén špecifických T regs a/alebo nedostatkom mikrobiálnych stimulov, ktoré nasmerujú imunitnú odpoveď na antigén k Th1 typu. Antigénnou stimuláciou MALT-u a moduláciou črevnej mikrobioty sa snažíme v klinickej praxi navodiť stav imunologickej tolerancie. Medzi imunomodulátory používané v klinickej praxi patria **baktériové extrakty, probiotiká**. O použití **mykobaktérií, ISS-ODN-DNA a lipopolysacharidových derivátov** v liečbe a prevencii alergických ochorení je zatiaľ pomerne málo informácií a bežne sa zatiaľ nepoužívajú. **Baktériové extrakty a lyzáty** sa vyrábajú z bežných patogénnych druhov baktérií, najčastejšie zapríčínujúcich infekcie dýchacích ciest alebo uropoetického traktu. Perorálne baktériové imunomodulátory sú schopné aktivovať imunitnú odpoveď prostredníctvom PAMPs (LPS, lipoproteíny, peptidoglykany, kyselina teichoová, manány, glukány, bakteriálna DNA a iné), ktoré sú rozpoznávané TLRs. Baktériové extrakty majú vplyv na špecifickú aj nešpecifickú, bunkovú aj humorálnu imunitu. Viaceré klinické štúdie dokázali pozitívny efekt na počet infekcií a na alergénovú vakcináciu, ak sú podávané pred a/alebo počas tejto vakcinácie. Hlavnou a najčastejšou indikáciou podávania baktériových lyzátov sú recidivujúce infekcie dýchacích ciest. Sú rôzne názory na to, či sa majú tieto preparáty používať pri alergických ochoreniach, pri ktorých baktériové infekcie dýchacích ciest negatívne ovplyvňujú základnú chronickú chorobu. V štúdiu astmatických 2–10 ročných detí došlo až v 86% k redukcii symptómov pri perorálnej imunoterapii bakteriálnymi lyzátmi podávaných po dobu 3 rokov 14. Pri alergických chorobách prejavujúcich sa respiračnými symptómami často nachádzame znížený IgA, čo sa môže negatívne podieľať na zníženej rezistencii slizničnej bariéry a byť jedným z faktorov častejších respiračných infekcií. Tie zhoršujú priebeh a prolongujú trvanie alergického ochorenia. Baktériové imunomodulátory by sa nemali podávať pacientom s podozrením na autoimunitné ochorenie alebo s prebiehajúcim autoimunitným procesom pre stimuláciu Th1 imunitnej odpovede (7). Vhodne zvolená imunomodulačná liečba baktériovými extraktami u alergických pacientov môže prispieť k zmierneniu prejavov alergického ochorenia (14, 1; tabuľka 3).

Probiotiká sú živé mikroorganizmy, ktoré ak sú dodávané v dostatočnom množstve dokázateľne prospešne ovplyvňujú hostiteľa a jeho zdravie. Imunomodulačný účinok je jedným z najdôležitejších účinkov probiotík. Probiotiká zasahujú do viacerých mechanizmov imunit-

ného systému. Zvyšujú sekréciu IFN γ , IL 2, IgA, aktivujú fagocytózu, ovplyvňujú diferenciáciu T regs. Štúdie dokazujú, že atopické deti majú v mikrobióte čreva viac klostridií a bakteroidov a menej bifidobaktérií a enterokokov ako neatopické deti. Fínski autori (Isolauri, Kalliomäki) podávali matkám detí s rizikovou atopickou anamnézou 2–4 týždne pred pôrodom *Lactobacillus GG*. Po pôrode pokračovali v aplikácii probiotík u týchto detí až do 6 mesiacov. Je zaujímavé, že pri prehodení ich stavu vo veku 2 rokov mali o polovicu nižší výskyt atopického ekzému oproti kontrolnej skupine (11). V súčasnosti sú už dostupné niektoré umelé mliečne formuly obohatené probiotickou kultúrou. Podávanie týchto formlí deťom s atopickým ekzémom viedlo k významnému zlepšeniu klinických symptómov (14). Pozitívny efekt probiotík pri ovplyvnení alergie sa vysvetľuje viacerými mechanizmami: a) alteráciou imunogénnosti alergénu, b) znížením sekrécie zápalových mediátorov, c) ovplyvnením črevnej permeability, d) normalizáciou zloženia črevnej mikrobioty a tiež e) stimuláciou produkcie slizničného IgA (10).

Záver

Slizničný imunitný systém zaisťuje ochranu a imunologický dozor na rozhraní medzi vonkajším a vnútorným prostredím. Imunoregulačné mechanizmy na slizniciach pomáhajú rozlíšiť, či ide o neškodný podnet, ktorý nevyvoláva imunitnú reakciu a/alebo škodlivý pod-

DOPHILUS



Jediné probiotiká s citom pre vek



Probiotiká pre deti CHILDREN DOPHILUS sú jediné probiotiká vyvinuté špeciálne pre deti od 5 do 15 rokov

CHILDREN DOPHILUS je unikátny probiotický komplex, ktorý ideálne kopíruje vek dieťaťa. Efektívny je pre deti staršie ako 5 rokov, ktorým pri jeho užívaní garantuje optimálny počet prospešných a životaschopných baktérií.

Children Dophilus

PROBIOTIKÁ PRE DETI

net, na ktorý organizmus reaguje imunitnou odpoveďou. Výslednú fyziologickú reaktivitu jedinca v neskoršom veku môžu čiastočne ovplyvniť exogénne faktory ako je dojčenie a mikrobiálna črevná flóra, ktoré podporujú priaznivý vývoj MALT-u. Poznatky o priebehu imunitnej odpovede na slizniciach umožňujú nové prístupy k liečbe alergických chorôb ako je ovplyvnenie funkcií dendritových buniek, regulačných T lymfocytov, či stimulácia TLRs. Imunomoduláciu slizničného imunitného systému je možné modulovať imunitnú reaktivitu, a tým ovplyvňovať vznik a priebeh imunopatologických stavov.

MUDr. Katarína Gerecová

I. klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN,
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
e-mail: gerecova@pobox.sk

Tabuľka 3. Baktériové imunomodulátory.

Baktériové imunomodulátory	Chemická charakteristika
IRS 19 (intranazálny sprej)	bakteriálny lyzát
Imudon	13 zložkový baktériový lyzát patogénnych mikroorganizmov, laktobacilov, nepatogénnych korynebaktérií, <i>Fusobacterium</i> a <i>Candida albicans</i>
Broncho-Vaxom	baktériový lyzát 8 patogénnych baktérií najčastejšie spôsobujúcich ochorenia respiračného traktu
Luivac	baktériový lyzát 7 patogénnych baktérií najčastejšie spôsobujúcich ochorenia respiračného traktu
Ribomunyl	extrakt purifikovaných ribozómov 4 respiračných patogénov kombinovaný s roteoglykánovou zložkou z 1 respiračného patogénu
Bioestim	proteoglykánový extrakt <i>Klebsiella pneumoniae</i>

Literatúra

1. Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory ve 3. tisíciletí. Mají ještě místo v našem léčebném repertoáru? Klin Imunol Alergol 2003, 4: 5–10.
2. Cripps AW, Gleeson M. Ontogeny of mucosal immunity and aging. In: Mestecky J. Mucosal immunology. New York: Elsevier 2005: 305–321.
3. Čížnář P. Primárne poruchy imunitného systému – ich diagnostika a liečba. Via pract., 2006, roč. 3 (3): 120–124.
4. Ferenčík M. Receptory podobné Toll (TLRs), prirodzená imunita a alergický zápal. Alergie 2003, 1: 35–42.
5. Hoppu U, Kalliomäki M, Laiho K, Isolauri E. Breast – immunomodulatory signals against allergic diseases. Allergy, 2001, 56; Suppl. 67: 23–26.
6. Hořejší V, Bartůňková J. Základy imunologie. 3.vyd. Praha: Triton 2005: 157–165.
7. Hrubíško M a kol. Alergológia. 1. vyd. Martin: Osveta 2003: 468 s.
8. Hrubíško M. Sú Mikroorganizmy naozaj naši nepriatelia? Via pract., 2006, roč. 3 (3): 125–128.
9. Chatlila TA. Role of regulatory T cells in human diseases. J Allergy Clin Immunol 2005, 116: 949–959.

10. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effect on immunity. Am J Clin Nutr 2001; 32: 444–450.
11. Kalliomäki M at al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: randomised placebo – controlled trial. Lancet 2001, 357: 1076–1079.
12. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. J Exp Med, 2004; 199: 1679–1688.
13. Krejsek J, Kopecký O. Klinická imunologie 1. vyd. Hradec Králové: Nucleus HK 2004: 271–295.
14. Matricardi PM et al. Microbial products in allergy prevention and therapy. Allergy 2003: 461–471.
15. Moingeon P et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. Allergy 2006, 61: 151–165.
16. Pilette Ch, Durham SR, Vaerman JP et al. Mucosal immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc, 2004, 1: 125–135.
17. Prioult G, Nagler-Anderson C. Mucosal immunity and allergic responses: lack of regulation and/or lack of microbial stimulation? Immunol Rev, 2005, 206: 204–218.
18. Špičák V, Panzner P. Alergologie. 1. vyd. Praha: Galén 2004: 21–32.

PRI OPAKUJÚCICH SA INFEKCIÁCH HORNÝCH A DOLNÝCH DÝCHACÍCH CIEST.

Vo Vašej lekárni.

LUIVAC

- posilňuje imunitný systém a obranyschopnosť organizmu
- skracaje dobu ochorenia, znižuje intenzitu a počet recidív ochorení
- umožňuje znížiť spotrebu antibiotík, antitusík, expektorancií, atď.
- znižuje absenciu dospelých v práci a detí v škole
- zlepšuje kvalitu života

Pre deti a starších pacientov.



Obsahuje antigénne súčasti významných bakteriálnych pôvodcov infekcií dýchacích ciest, ktoré sú potrebné k zvýšeniu obranyschopnosti organizmu.

Môže byť pri akútnych infekciách kombinovaný s antibiotikami.

Preparát má jednoduché dávkovanie a výbornú znášanlivosť.

Distribúcia: 7R PANMED spol. s r.o.
tel./fax: 02/434 13 440, mail: 7r@panmed.sk
www.panmed.sk

