

Význam vitamínu C u alergických onemocnění



Moderní medicínský výzkum ukázal, že při vzniku mnoha onemocnění hraje zásadní roli oxidativní stres a s ním související chronický zánět. Oxidativní stres svým prozánětlivým působením a škodlivým vlivem na imunitu může poškodit jakýkoli systém. Tento dvojnásobný negativní vliv přispívá i ke vzniku alergických chorob, u kterých porucha imunity i chronický zánět hrají zásadní roli. Výskyt alergických onemocnění a jejich léčba i přes současné terapeutické možnosti představuje stále velký problém. Běžně používaná léčiva působí na různé články etiopatogenetického řetězce, ale výsledky nebývají vždy zcela uspokojivé. Z nedávno objevené role oxidativního stresu jako významného faktoru, který působí při vzniku i rozvoji alergických onemocnění, vyplývá i vhodnost doplnění léčby o antioxidantně působící látky, které mohou ovlivnit alergický zánět. Významným antioxidantem, který má schopnost potlačit oxidativní stres, je vitamin C. Jeho použití u alergických onemocnění je výhodné i vzhledem k jeho schopnosti působit prospěšně na imunitní systém a snižovat hladinu histaminu, který je příčinou řady alergických příznaků.

alergickým a autoimunitním.¹ Za fyziologických okolností může docházet k přechodně zvýšené produkci ROS, a tím i dočasněmu oxidativnímu stresu, např. při infekcích; tento přebytek ROS pomáhá zlikvidovat patogenní bakterie. Reakce na oxidativní stres různé intenzity je v současnosti vysvětlována koncepcí tzv. hierarchické odpovědi na oxidativní stres.² Zjednodušeně lze tuto hierarchickou odpověď popsat tak, že nízká hladina oxidativního stresu zajišťuje fyziologickou obranu buněk, ale při vyšší úrovni oxidativního stresu dochází k aktivaci některých faktorů (např. nukleárního faktoru kappaB, NF- κ B), které vedou k uvolnění různých typů prozánětlivých cytokinů a chemokinů, což vede k rozvoji zánětu, včetně zánětu alergického. Nejvyšší hladiny ROS a intenzity oxidativního stresu pak vyvolávají cytotoxické účinky, včetně poškození a destrukce vlastních buněk. Negativní dopad oxidativního stresu vyššího stupně lze ilustrovat na jeho působení na proteinové tyrosinofosfatázy (PTP), enzymy, které za normálních okolností brání rozvoji alergického zánětu a regulují správné nastavení rovnováhy Th1/Th2 lymfocytů. Oxidativní stres vede k inhibici těchto enzymů, s následnou poruchou rovnováhy diferenciací Th1/Th2 ve prospěch Th2 lymfocytů, zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů a rozvojem alergického zánětu.³

Oxidativní stres a alergie

Produkce ROS v imunitních buňkách působením enzymu NADPH oxidázy má tedy za fyziologických podmínek prospěšnou roli – např. destruktivní účinek na patogenní mikroorganismy. Role nadprodukce ROS, pokud není antioxidantním působením neutralizována, je škodlivá: vytvářejí oxidativní stres, který působí prozánětlivě a podporuje vznik a rozvoj alergií. Navíc uvedený enzym (NADPH oxidáza) je obsažen i v pylových zrnech, takže i tato skutečnost přispívá ke zvýšené produkci ROS a rozvoji alergického zánětu u alergiků, především pacientů s polinózou. Alergický zánět se tak ještě prohlubuje.^{4,5}

Společným etiopatogenetickým činitelem různých alergických onemocnění dýchacích cest, jako je bronchiální astma nebo polinóza, je zánětlivé poškození sliznic respiračního traktu, v jehož vzniku hraje oxidativní stres významnou

Role reaktivních sloučenin kyslíku

V průběhu rozvoje alergického zánětu sliznice dýchacích cest nebo kůže hraje zásadní roli zvýšená produkce reaktivních sloučenin kyslíku (reactive oxygen species, ROS) v imunitních buňkách – eozinofilech, neutrofilech a makrofázech. ROS vznikají v těchto buňkách působením enzymu NADPH oxidázy. Ve zdravém organismu mají ROS užitečnou roli: jsou zapojeny do nitro-buněčné signalizace a navíc umožňují destrukci a eliminaci patogenních mikroorganismů. Aby

však ROS mohly adekvátně plnit svou signální roli, musí být buňky vybaveny silnými antioxidantními mechanismy – antioxidantními látkami (např. glutathionem a kyselinou askorbovou) a antioxidantními enzymy (např. katalázou), které regulují působení ROS tím, že odstraňují jejich přebytek. Vytváří se tím dynamický systém, který umožňuje buňkám precizně reagovat na vnější podněty. Při poruše antioxidantních funkcí či nadprodukci ROS, které antioxidantní systém nestačí neutralizovat, se však rozvíjí oxidační stres, který může vést k různým onemocněním, např.

roli; tímto zánětem je navíc oxidativní stres dále prohlubován. Oxidativní stres, tedy vysoká produkce reaktivních sloučenin kyslíku (ROS), které se nedaří organismu dostatečně neutralizovat, patří tedy nejen k příčinám, ale i následkům chronického alergického zánětu dýchacích cest. I když odborná debata, zda oxidativní stres, pozorovaný u astmatických pacientů, je převážně důsledkem původní zánětlivé odpovědi na jiné podněty, nebo je naopak především spouštějící příčinou nepřiměřené zánětlivé reakce, není uzavřena, jedno je jisté: produkty a mediátory oxidativního stresu jsou u alergických pacientů zjišťovány ve významně vyšší míře než u zdravých jedinců a jejich působení se též významně podílí na klinických příznacích alergických onemocnění. Alergie tedy představují patologické nastavení imunity, které je doprovázeno zvýšenou produkcí ROS.

Např. v dýchacích cestách vede oxidativní stres k rozvoji alergického zánětu a k posunu diferenciaci Th1/Th2 lymfocytů směrem k dominanci Th2 lymfocytů, které produkují prozánětlivé cytokiny a tím dále podporují rozvoj alergického zánětu (za přispění eosinofilních lymfocytů), který přispívá ke vzniku alergických příznaků, jako je např. zvýšená citlivost dýchacích cest, bronchokonstrikce a dušnost u alergického astmatu.⁶ Zvýšený oxidativní stres tak evidentně u alergického astmatu přispívá k progresi a udržování zánětu dýchacích cest a také k rozvoji dalších pochodů, které tento zánět doprovázejí, jako je hyperreaktivita dýchacích cest, stimulace mucinové sekrece a tvorba prozánětlivých mediátorů. Sliznice astmatických pacientů vykazují oproti normálním subjektům zvýšená množství markerů oxidativního stresu.⁷

Vitamin C jako antioxidant a jeho role u alergií

Jak bylo uvedeno, oxidativní stres v dýchacích cestách předchází rozvoji alergického zánětu a všech souvisejících příznaků. Správná kontrola intracelulárního oxidativního stresu proto může být efektivním nástrojem prevence a léčby bronchiálního astmatu a dalších alergií. Na intracelulární antioxidační ochraně buňky se podílí celá řada molekul: enzymů (např. kataláza, superoxidodismutáza, glutathionperoxidáza) a antioxidačních látek (např. kyselina askorbová, glutathion). Aktivita řady z nich je u astmatických pacientů významně snížena.^{8,9} Pozornost se proto přirozeně obrací k možnostem externí suplementace těchto antioxidantů. Nejvíce poznatků existuje pro kyselinu askorbovou (vitamin C). Je prokázána souvislost vyššího výskytu astmatu a sníženého příjmu antioxidantů, především vitamínu C, resp. při jejich deficitu.¹⁰ V řadě studií je prokázána nižší antioxidační kapacita a nižší hladiny antioxidantů u pacientů s alergickým astmatem nebo polinózou. Probíhající chronický oxidativní stres vede k postupnému vyčerpání antioxidační kapacity buněk. Výchozí stav dále zhoršují akutní exacerbace; např. po akutním astmatickém záchvatu u dětí dochází k poklesu plazmatických hladin vitamínu C v závislosti na závažnosti záchvatu na 1/3 až 1/5 oproti hodnotám u normální populace. Suplementace vyšších dávek vitamínu C je proto logickým opatřením k vyrovnání tohoto deficitu. Podávání relativně vysokých perorálních dávek vitamínu C (1,5 g/den) vedlo v jedné studii ke zmenšení námahou

vyvolaného zúžení dýchacích cest astmatických pacientů, i poklesu vydechovaného oxidu dusnatého (FENO - marker zánětu dýchacích cest) a leukotrienů a prostaglandinů v moči; vitamin C tedy snížil intenzitu probíhajícího alergického zánětu.¹¹ Podávání 500 mg askorbátu astmatickým pacientům denně vedlo ke zlepšení průchodnosti bronchů a snížení koncentrace markerů oxidativního stresu.¹² V jiné studii suplementace vitamínu C (1 g/den) vedla ke snížení spotřeby kortikosteroidů potřebných pro kontrolu příznaků bronchiálního astmatu.¹³

Protože alergická onemocnění často doprovází deficit askorbátu, může vitamin C (ve vyšších dávkách a přiměřené formě, která zajistí dostatečnou biologickou dostupnost) díky svému antioxidačnímu a protizánětlivému působení přispět k léčbě exacerbací alergických onemocnění, resp. ke snížení příznakového skóre. Ukázala to multicentrická, prospektivní studie, publikovaná v roce 2018,¹⁴ v níž byly pacientům s alergickými onemocněními dýchacích cest či kůže (bronchiální astma, polinóza, atopický ekzém) podávány intravenózně dávky vitamínu C v řádu gramů (2–3krát týdně, trvání léčby bylo individuální, v závislosti na tempu ústupu příznaků byl podán různý počet (7 až 26) aplikací. Vitamin C byl podáván jako komplementární léčba ke standardní antialergické terapii, zčásti pacienti tuto terapii mohli díky vymizení symptomů během studie postupně vysadit. U části pacientů byly k dispozici i údaje o plazmatické hladině askorbátu, které ukázaly, že na počátku studie, před zahájením suplementace vitamínu C, měly téměř tři čtvrtiny pacientů výrazný deficit askorbátu: průměrné hodnoty se pohybovaly v pásmu subklinického deficitu, ale medián byl na hranici skorbutických hodnot. Studie ukázala, že příznakové skóre zařazených pacientů v průměru významně klesalo, a více než polovina pacientů mohla během studie postupně vysadit standardní protialergickou terapii, kterou před začátkem podávání vitamínu C užívala.

Alergie, histamin a vitamin C

Histamin je látka, která je za normálních okolností přítomna v některých buňkách (bazofilech a žírných buňkách). U alergických onemocnění se z těchto buněk uvolňuje (následkem navázání antigenu na imunoglobulin E, ale i vlivem alergického zánětu) do oběhu a výrazně přispívá k rozvoji alergických příznaků, jako je dušnost u astmatu (kde způsobuje otok a zúžení dýchacích cest) nebo otok nosní sliznice a zvýšenou nosní sekreci u polinózy. Proti zvýšené hladině histaminu u alergií lze působit podáváním dostatečných dávek vitamínu C, který má schopnost snížit celkovou koncentraci histaminu tím, že narušuje jeho strukturu a způsobuje jeho degradaci. Vliv podávání vitamínu C na snížení hladiny histaminu bylo ověřeno v klinických studiích.¹⁵ Výhodnost podávání vitamínu C u alergií ukázala např. studie¹⁶, v níž byly sledovány hladiny histaminu u alergických pacientů a nealergických pacientů s infekčním onemocněním po podání 7,5 g askorbátu i.v. V obou skupinách došlo po hodině od podání infuze k poklesu plazmatických koncentrací histaminu, přičemž vyšší podíl reagujících subjektů i celkově výraznější snížení se projevilo u alergických paci-

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
EdukaFarm, Praha

LITERATURA

- Williams MS, Kwon J. T cell receptor stimulation, reactive oxygen species, and cell signaling. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1144–51.
- Cho YS, Moon HB. The role of oxidative stress in pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:183–187.
- Jiang L, Diaz PJ, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:137–142.
- Campbell EL and Colgan SP. Neutrophils and inflammatory metabolism in antimicrobial functions of the mucosa. *J Leukoc Biol* 2015;98:517–522.
- Boldogh I, Bacsai A, Choudhury BK, et al. ROS generated by pollen NADPH oxidase provide a signal that augments antigen-induced allergic airway inflammation. *J Clin Invest* 2005;115:2169–79.
- Murata Y, Shimamura T, Hamuro J. The polarization of T(h)1/T(h)2 balance is dependent on the intracellular thiol redox status of macrophages due to the distinctive cytokine production. *Int Immunol* 2002;14:201–12.
- Suzuki S, Matsukura S, Takeuchi H, et al. Increase in reactive oxygen metabolite level in acute exacerbations of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146 Suppl 1:67–72.
- Sackesen C, Ercan H, Dizdar E, et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:78–85.
- Jiang L, Diaz PJ, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:137–142.
- Grievink L, Smit HA, Ocke MC, et al. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGENT study. *Thorax* 1998;53:166–71.
- Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, et al. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir Med* 2007;101:1770–8.
- Marbut MM, Rahim SM, Abdulrahman MA. The effect of ascorbic acid on peak expiratory flow rate, lipid profile and oxidative stress of asthmatic patients. *Tikrit Medical Journal* 2010;16:1–6.
- Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, et al. Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial. *Respir Med* 2006;100:174–9.
- Vollbracht C, Raithel M, Krick B, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of allergies: an interim subgroup analysis of a long-term observational study. *J Intern Med Res* 2018;46:3640–3655.
- Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis. *J Am Coll Nutr* 1992;11:172–6.
- Hagel AF, Layritz CM, Hagel WH, et al. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2013;386:789–93.
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211.
- German Nutrition Society (DGE). *New Reference Values for Vitamin C Intake*. *Ann Nutr Metab* 2015;67:13–20.
- Cahill L, Corey PN, El-Sohemy A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. *Am J Epidemiol* 2009;170:464–471.
- Vinas BR, Barba LR, Ngo J, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab* 2011;59:84–95.