

Review



מגזין מכון תנובה למחקר

גיליון 60 ינואר 2021

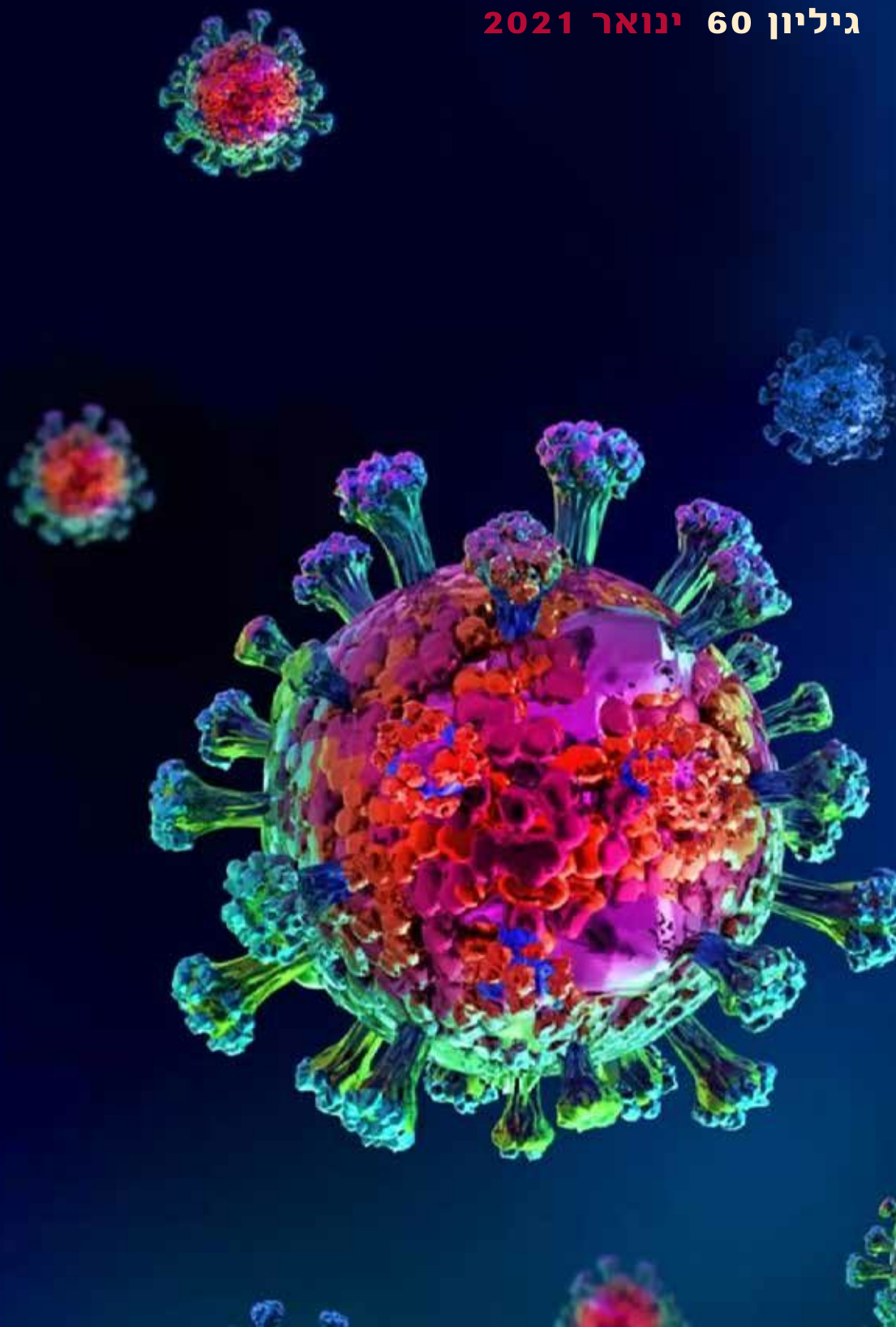
מערכת החיסון -
תחכום והרמוניה
בהגנה על הגוף
פרופ' צבי בנטואיץ

גורמים המשפיעים
על מערכת החיסון
ותגובותיה
ארד דותן
פרופ' יהודה שינפלד

תזונה ומערכת החיסון
ד"ר רונית ענבר

פעילות גופנית
ומערכת החיסון
ד"ר קרן לין-קונסטנטיני
פרופ' נעמה קונסטנטיני

מיקרוביום המעי
ומערכת החיסון
ד"ר נתנאל אביב כהן





מערכת החיסון - תחכום והרמוניה בהגנה על הגוף	3
פרופ' צבי בנטואיץ	
גורמים המשפיעים על מערכת החיסון ותגובותיה	8
ארד דותן ופרופ' יהודה שינפלד	
תזונה ומערכת החיסון	12
ד"ר רונית ענבר	
פעילות גופנית ומערכת החיסון	16
ד"ר קרן לין-קונסטנטיני פרופ' נעמה קונסטנטיני	
מיקרוביום המעי ומערכת החיסון	20
ד"ר נתנאל אביב כהן	
תיאור מקרה	23

אתם מעריכים נכון. הנושא נבחר בשל האקטואליות שלו בחיינו. בימים שבהם כל אזרח מצוי במושגים אימונולוגיים, שידוע לומר שמנת החיסון השניה הכרחית על מנת לתת הגנה חיסונית מירבית, יודע שהגוף מייצר נוגדנים מול חלבון המיוצר ע"י mRNA שהוזרק, שיש אפשרות להיות נשא אסימפטומטי לוירוס הקורונה, שכל אדם נהיה מומחה למוטנטים של וירוסים...ושכולנו מבינים באופן הכי פרקטי כמה חיינו תלויים במערכת החיסון שלנו.

אכן, אין ספק שזה הנושא החם ביותר בעולם בעת הזאת. גורמים רבים מושפעים ומשפיעים על מערכת החיסון, ולכן בחרנו בסקירות, שמביאות את המחקרים העדכניים ביותר על תזונה ומערכת החיסון, פעילות גופנית, גורמים סביבתיים, וכמובן, איך אפשר שלא להתבונן בקשר שבין המיקרוביום למערכת החיסון.

קריאה מהנה

פרופ' זמיר הלפרן
יועץ מדעי
מכון תנובה למחקר

טליה לביא
עורכת ראשית

Review

מגזין מכון תנובה למחקר



עורכת ראשית: טליה לביא
יועץ מדעי: פרופ' זמיר הלפרן
מנהלת הפרויקט: נגה שורץ
חברי מערכת: גלית שניר, נגה שורץ, פרופ' זמיר הלפרן, טליה לביא
כתובת למכתבים: תנובה, יגיע כפיים 21 פתח תקווה
health@tnuva.co.il

זהו הגליון המודפס האחרון של מגזין Review. כבר הפעם, במקביל להדפסת הגליון, אנו שולחים אותו גם באמצעות הדואר האלקטרוני.

החל מגליון 61 יופץ המגזין שלנו בפורמט דיגיטלי בלבד.

הוא יישלח לכל קוראינו שיאשרו זאת. על מנת לקבל את המגזין יש לשלוח מייל לכתובת:

health@tnuva.co.il

בכותרת המייל לציין - **אישור לדיוור מגזין Review**

ובגוף המייל לציין:

שם

מקצוע

טלפון (לא חובה)

כל גליונות Review לרשותכם באתר שלנו:
www.tnuva-research.co.il



מערכת החיסון - תחכום והרמוניה בהגנה על הגוף

פרופ' צבי בנטואיץ

ראש המרכז למחלות טרופיות ואיידס, המחלקה למיקרוביולוגיה
אימונולוגיה וגנטיקה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון

קשה שלא להיות נפעמים מן התחכום וההרמוניה שמערכת החיסון מצטיינת בהם, אשר בזכותם אנו מוגנים מפני הסביבה החיצונית והפנימית שלנו.
מלבד תפקידה המרכזי בהגנה מפני גורמים מזהמים חיצוניים כמו חיידקים נגיפים פטריות וטפילים למיניהם, היא מעורבת במצבי מחלה כמו אלרגיה, מחלות אוטואימוניות, דלקות כרוניות, סיווג רקמות ודחיית איברים.
ככל שאנו מבינים טוב יותר את רזיה, כך גדלה יכולתנו למנוע ולטפל במחלות שונות, שמערכת זאת קשורה בהן, כמו גם בשמירה על בריאותנו ואורך החיים שלנו.

חיצוניים, אשר אינם קיימים בגוף מלכתחילה. דוגמה בולטת לתבניות שכאלה היא המעטפת השומנית - סוכרית של חיידקים גראם-שליליים. במקביל ישנם קולטנים ייעודיים להתמודדות עם נגיפים, חיידקים, פטריות וכיו"ב. אין תא אחד, אשר מכיל את כל סוגי הקולטנים, ועל פי רוב, תאי מערכת החיסון המולדת מכילים מספר שונה של קולטנים, ועל ידי כך מסוגלים ליצור תגובה חיסונית משתנה. תפקיד אחר של מערכת החיסון המולדת הוא פינוי פסולת תאית, כמו תאים מתים. בדומה לקולטנים המכוונים כנגד חיידקים, ישנם גם קולטנים המכוונים כנגד תבניות המאפיינות תאים פצועים. פעילות מרכזית של מערכת החיסון המולדת היא לאותת למערכת החיסון הנרכשת, ולהציג לה את המידע הדרוש לתגובה חיסונית כנגד כל גורם המזוהה כגורם "זר" או פולש. איתות זה מתבצע באמצעות תאים הבולעים את הגורם הזר, ולאחר מכן מציגים לתאי המערכת הנרכשת את המידע שיעורר את התגובה החיסונית הייחודית כנגד אותו גורם. אותם תאים פועלים גם בהמשך לפעילות של נוגדנים העוטפים ומנטרלים חלקיקים פתוגניים, ונקשרים אז לקולטנים מתאימים על גבי התאים הבולעים המכוונים פאגוציטים.

מערכת החיסון ממלאת תפקיד מרכזי בגופם של כל היונקים והאדם בכלל זה. מלבד תפקידה המרכזי בהגנה מפני גורמים מזהמים חיצוניים כמו חיידקים נגיפים פטריות וטפילים למיניהם, היא מעורבת במצבי מחלה כמו אלרגיה (Allergy), מחלות אוטואימוניות (Autoimmune Disease), דלקות כרוניות, סיווג רקמות ודחיית איברים. כללית מחולקת מערכת החיסון לשתי תת-מערכות מרכזיות: מערכת החיסון המולדת ומערכת החיסון הנרכשת.

מערכת החיסון המולדת Innate Immunity

מערכת זו מכילה תאים שונים, אשר מסוגלים להתמודד עם מגוון רחב של גורמים חיצוניים, המאיימים על הגוף בצורות שונות. המפתח להתמודדות הזאת הם הקולטנים המצויים על תאי מערכת החיסון המולדת, שתפקידם לזהות תבניות ייחודיות לגורמי מחלה





מערכת החיסון הנרכשת - Adaptive immunity

מערכת החיסון הנרכשת כוללת מספר מוגבל של תאים הנקראים לימפוציטים, המתחלקים לשתי קבוצות אב אשר שמם נגזר מאזור התבגרותם, וכן מפעילותם. תאים המתבגרים בבלוטת הרת (Thymus), ומכאן נקראים תאי T, ותאים המתבגרים במח העצם (Bone marrow), נקראים תאי B. מכאן והלאה עוברות שתי מחלקות התאים המרכזיות הללו התמיינות מסועפת, הקשורה בתפקוד צר יותר של התאים כדלקמן:

תאי ציטוטוקסיים (Cytotoxic T Lymphocytes) או תאי CD8 - תפקידם להשמיד פתוגנים תוך-תאיים כגון נגיפים, או תאים סרטניים. תאים אלו נקראים גם תאי T הורגים (Killer T cells).

תאי T מסייעים (Helper T cells) או תאי CD4 - תפקידם לפקח ולתווך את התגובה החיסונית.

תאי B - תפקידם ליצור נוגדנים, המכוונים בצורה מאוד מדויקת כנגד כל גורם חוץ תאי כמו חיידקים, פטריות ופריזיטים, ולהביא להשמדתו או השתקתו.

תאי פלזמה - תאים אשר מקורם בתאי B, הפועלים כ-"בתי החרושת" ליצור נוגדנים, ולהפרשתם לזרם הדם.

כל אחת ממחלקות התאים הללו מתמיינת לשורה ארוכה של תת מחלקות, להן תפקידים יותר צרים, והן מצטיינות בסמנים מיוחדים המאפשרים לזהותם והקשורים גם בתפקוד הייחודי של כל תת מחלקה שכזאת. אפשר לדמות את החלוקה המסועפת הזאת לתזמורת סימפונית, העובדת בהרמוניה מופלאה על מנת להוציא לפועל את התפקוד הייחודי, שכללית מיועד להגן על הגוף מפני גורמים זרים, או מפני גורמים לא רצויים, שמקורם בגוף, כמו תאים סרטניים.

חשוב לציין, כי כל לימפוציט מכיל קולטן אחד בלבד, אשר מותאם לגורם חיצוני אחד בלבד. כל קולטן שכזה מזהה סמן מולקולרי ספציפי על גבי הגורם החיצוני (אנטיגן). משוזהה אותו אנטיגן על ידי הלימפוציט התואם אותו, החיבור בין האנטיגן לקולטן המתאים, שעל פני הלימפוציט, מביא לחלוקה מהירה של אותו לימפוציט, אשר בסופו של התהליך יצר נוגדן ייחודי כנגד הגורם החיצוני. אם התא המקורי היה תא B, או אם התא המקורי היה תא T הרי ששבת של תאים המכוונים כנגד הגורם החיצוני, מסוגלים לתקוף ולהרוג אותו. חלק בלתי נפרד של ההתמיינות המתוארת גורם ליצירת תאי זכרון, אשר זוכרים ומכירים את הגורם החיצוני שהביא ליצירתם, ואשר נאגרים בגוף על מנת להגיב כנגד אותו גורם זר במידה שיופיע שוב. אלה הם התאים, אשר נוצרים למשל כחלק מן התגובה לחיסון, שנותנים לבני אדם או לחיות על מנת להגן עליהם מפני גורם של מחלה כמו שיתוק ילדים, חצבת, וכל מחלות הילדות האחרות, ולאחרונה כנגד נגיף הקורונה. תאי הזכרון הללו הם שגיבו במהירות לאותו גורם מחלה בלתי רצוי, אשר במידה שיופיע ימנעו את התפשטותו בגוף ואת יצירת המחלה, אשר הוא עלול לגרום.

נוגדנים

נוגדנים (Antibody, Immunoglobulin) הם במקורם הקולטנים שעל פני הלימפוציטים מסוג B המופרשים לזרם הדם. ישנן 5 משפחות של נוגדנים - IgD, IgA, IgG, IgM, ו-IgE. נוצר כתגובה ראשונית לגירוי החיסוני, IgG נוצר כתגובה שניונית לגירוי החיסוני, IgA נוצר בעיקר ע"י הרייות במערכת העיכול בריאות ובדרכי המין, ו-IgE נוצר בתגובה לטפילים ובתגובה אלרגית.

הנוגדנים מסייעים לגוף למנוע חדירתם של גורמים זרים לגוף - חיידקים, נגיפים וטפילים, והם אלה אשר נוצרים בעת החיסון,

ונשמרים אצלנו בתאי הזכרון לכל החיים. לנוגדנים יש גם חשיבות בעזרה לתאי T מסוג מסוים, אשר נעזרים בנוגדנים במלחמה בתאי סרטן, או בגורמים חיצוניים כמו נגיפים. לנוגדנים נודעת גם פעילות לא רצויה כמו במחלות אוטואימוניות כפי שיתואר להלן.

מערכת המשלים (complement)

מערכת זאת משלימה ומרחיבה את הפעילות החיסונית, ובעיקר נותנת תמיכה לפעילות הנוגדנים במאבק בגורמים חיצוניים - חיידקים נגיפים ופריזיטים, או בגורמים פנימיים לא רצויים כמו גידולים סרטניים. עם זאת היא גם פעילה במחלות אוטואימוניות, שאז היא עלולה להעצים את פעילות הנוגדנים הפועלים כנגד הרקמות של הגוף עצמו. מערכת המשלים מורכבת מאוסף של חלבונים, אשר "משלימים" את התגובה החיסונית. הם נעזרים על גבי הגורם הזר, בעיקר לאחר שהנוגדנים כנגד אותו גורם נקשרו אליו, ויחד פועלים לפגוע בו על ידי פעילות אנזימטית שממייסה את דופן אותו גורם: חיידק, נגיף או פריזיט, או לחילופין תא סרטני, או תא של הגוף עצמו, במקרה של אוטואימוניות או בדחיית שתל. מערכת המשלים מכילה למעלה מ-40 חלבונים שונים, הנקשרים ברצף בתנאים שמובילים בסופו של תהליך לפגיעה קטלנית במטרה.

ציטוקינים (Cytokines)

אלה הם חלבונים קטנים, המופרשים על ידי תאי T, ופועלים כחומרים דמויי הורמונים, המתווכים את הפעילות של תאי ה-T. פעילותם המרכזית היא בתגובה הדלקתית, אך היא הרבה יותר רחבה מכך. הציטוקינים מעורבים בפעילות התאית כנגד סרטן, כנגד כל גורם זר, כולל כמובן חיידקים נגיפים ופריזיטים, אך גם בדחיית שתל ובמחלות אוטואימוניות. הציטוקינים חשובים מאוד גם בתקשורת בין תאי T, ובהתמיינות של כל הלימפוציטים כולל תאי B. יוצא אם כן, שהציטוקינים מהווים רשת נוספת של מערכת החיסון, אשר בלעדית היא אינה מתפקדת. חשוב גם להבין, שלציטוקינים נודעת חשיבות גם במערכות אחרות של הגוף, כמו מערכת הדם, מערכת העצמות ורקמות חיבור תאי השומן ומערכת העצבים. רשת הציטוקינים מדגימה בצורה ברורה את ההיקף הגדול של פעילות מערכת החיסון מעבר לפעילות הישירה של הגנה על הגוף מפני גורמים חיצוניים ופנימיים. היא גם מדגימה את החשיבות של התקשורת הבין תאית, ואת הבקרה וההשפעה על חלוקת תאים, שאינם רק תאי מערכת החיסון במובן הצר של המשג.

דלקת

דלקת היא תגובה מרכזית בפעילות של מערכת החיסון והיא בראש וראשונה תגובה של הגוף לפגיעה ברקמות בכל מקום בגוף. התגובה הדלקתית מייצגת את תגובת כל מרכיבי מערכת החיסון לפגיעה כזאת, אך היא גם מרכיב מרכזי בפעילות של מערכת החיסון במחלות כמו מחלות אוטואימוניות, תגובה אלרגית או דחיית שתל ותגובה לגידולים. הדלקת מאופיינת בשני מרכיבים עיקריים - מערכת כלי הדם וכל מכלול מערכת החיסון. הפעלת מערכת כלי הדם מאפשרת חדירה של תאים שונים של מערכת החיסון מן הדם למקום הפגיעה הראשונית. ההפעלה של מערכת החיסון על כל מרכיביה כוללת כמובן את גיוס התאים השונים למקום הפגיעה, ואחר כך הפעלת המנגנונים התאיים השונים, כדי להגן מפני הפגיעה, ולהביא בסופו של דבר לריפוי הפגיעה. במצבי המחלה שצינו לעיל, מופעל המנגנון הדלקתי בצורה ובדרכים שונות, אשר לא לטובתנו, ולכן הדלקת במצבים אלה היא "רעה" או "מוגזמת". במקום שהדלקת תהיה לנו לעזר היא פועלת נגדנו, ולכן גם יש לדכאה על מנת למנוע את הפגיעה הלא רצויה במצבי המחלה.



מערכת המשלים

מורכבת מאוסף

של חלבונים, אשר

"משלימים" את

התגובה החיסונית.

הם נעזרים על גבי

הגורם הזר, בעיקר

לאחר שהנוגדנים

כנגד אותו גורם

נקשרו אליו, ויחד

פועלים לפגוע בו

על ידי פעילות

אנזימטית שממייסה

את דופן אותו גורם:

חיידק, נגיף או

פריזיט, או לחילופין

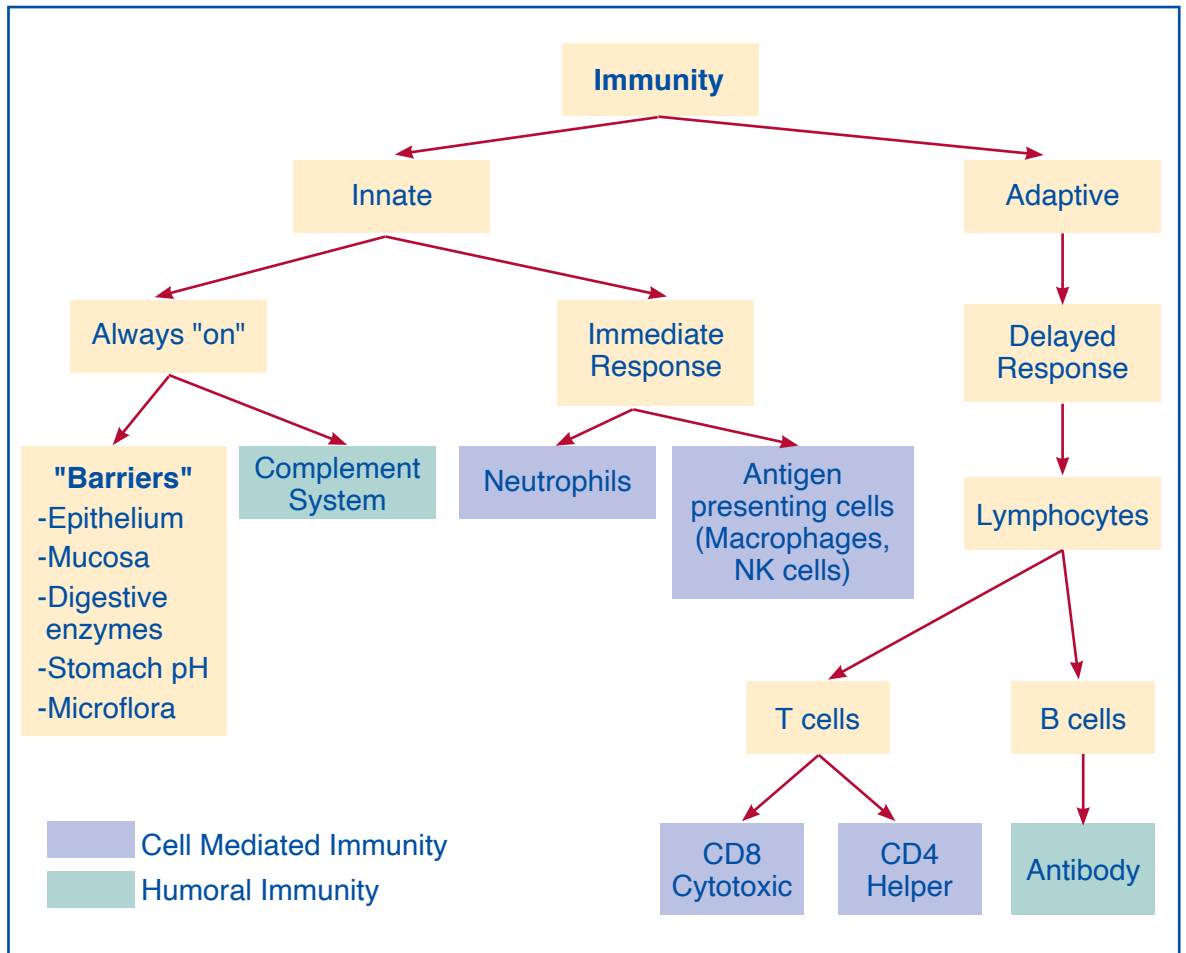
תא סרטני, או תא של

הגוף עצמו, במקרה

של אוטואימוניות או

בדחיית שתל

איור 1: מערכת החיסון המולדת והנרכשת



ומחלות המתאפיינות בפגיעה נרחבת במערכות רבות. דוגמאות לפגיעה ממוקדת איבר הן סוכרת נעורים, פעילות יתר של בלוטת התריס, פגיעה בטסיות הדם, פגיעה בכדוריות הדם, פגיעה במערכת העצבים כמו בטרשת נפוצה, או פגיעה בפרקים כמו בדלקת מפרקים ראומטואידית. דוגמאות לפגיעה מערכתית נרחבת הן זאבת אדמנתית ממושטת (Systemic Lupus Erythematosus) או סקלרודרמה (Systemic Sclerosis). כמובן שאלה הן רק דוגמאות בולטות, אך מוכרות כיום עשרות רבות של מחלות, בהן הגורם האוטואימוני הוא המכריע.

המנגנונים האחראים לפגיעה האוטואימונית הם מגוונים ושונים. הפגיעה יכולה להיות בעיקרה פגיעה הנגרמת על ידי תאי T - בטרשת נפוצה - הם פוגעים במילין שבמעטפת של העצבים במוח, או בדלקת מפרקים ראומטואידית - כשהם פוגעים ברקמה הסינוביאלית של המפרקים. הפגיעה יכולה להיות גם בעיקרה על ידי תאי B, המייצרים נוגדנים בעלי פעילות "פוגענית". למשל, ביתר פעילות בלוטת התריס נוצרים נוגדנים הפועלים על קולטן שעל תאי הבלוטה, ועל ידי כך גורמים להפרשת יתר של ההורמון הנוצר בבלוטה. או למשל, בהרס של טסיות הדם, הנגרם על ידי יצירת נוגדן המכוון נגד הטסיות, ומביא להרס שלהן. במקביל לגילוי ולהבנה הטובה יותר של המחלות האוטואימוניות חלה גם התפתחות מרשימה ביכולת לרסן או למנוע את פעילותן של מחלות

כללית ניתן לומר, שפעילותו התקינה של הגוף מותנית ביכולת ליצור תגובה דלקתית הגנתית ראויה מפני גורמים "מאיימים" או הרסניים חיצוניים ופנימיים, ואילו הפעילות הלא תקינה של הדלקת קשורה במצבים בהם יש איבוד שליטה על הדלקת או ערור יתר שלה.

מחלות אוטואימוניות

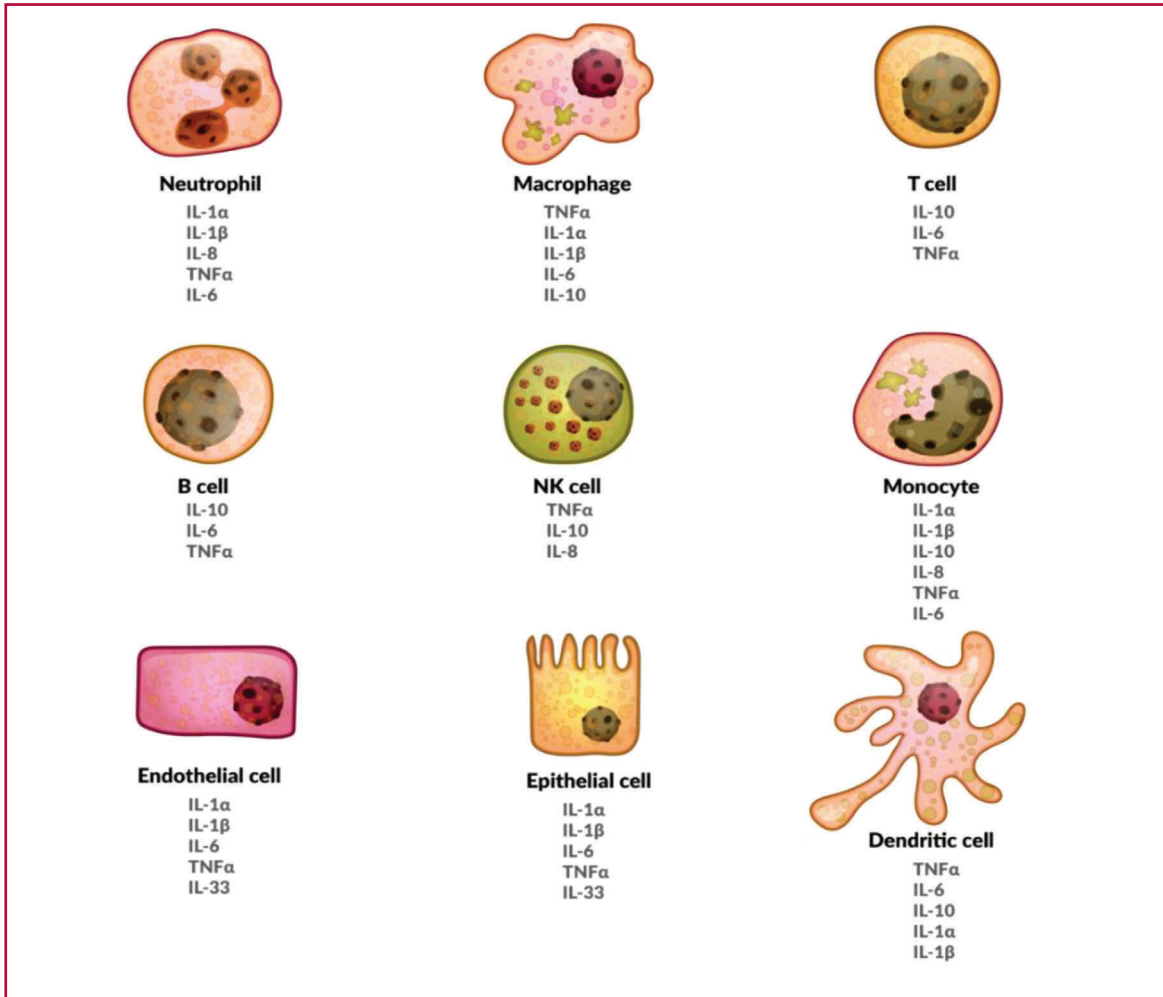
מחלות אוטואימוניות הן תוצאה של פעילות מערכת החיסון כנגד רקמות ואברים עצמיים, הגורמת לפגיעה בהם. המכנה המשותף לכל המחלות הללו הוא איבוד האבחנה בין העצמי לבין הזר. מאחר שתפקידה העיקרי של מערכת החיסון הוא הגנה מפני גורם זר ומאיים על הפעילות הנורמלית של הגוף, חיוני שהמערכת הזאת תדע להבחין בין הגורמים הזרים הללו לבין המרכיבים העצמיים. משאבחנה זאת אובדת, מופעלת מערכת החיסון כנגד הרקמות העצמיות, ופוגעת אז בתפקוד התקין שלהן. במרוצת העשורים האחרונים גברה ההבנה והיכולת לאפיין מחלות אלה, ועמה גברו התודעה וההבנה של מנגנונים האחראים למחלות, ולהכרה במגוון גדול של מחלות אוטואימוניות. מסתבר, שפגיעה עצמונית כזאת קיימת בכל הרקמות, ושהדרכים בהן המנגנון האוטואימוני פועל מאוד מגוונות. כללית ניתן לחלק את המכלול הזה לשתי קבוצות עיקריות - מחלות הפוגעות באיבר או במערכת אחת של הגוף,

דוגמאות לפגיעה ממוקדת איבר הן סוכרת נעורים, פעילות יתר של בלוטת התריס, פגיעה בטסיות הדם, פגיעה בכדוריות הדם, פגיעה במערכת העצבים כמו בטרשת נפוצה, או פגיעה בפרקים כמו בדלקת מפרקים ראומטואידית. דוגמאות לפגיעה מערכתית נרחבת הן זאבת אדמנתית ממושטת (Systemic Lupus Erythematosus) או סקלרודרמה (Systemic Sclerosis)





איור 2: "משפחות" הציטוקינים



Cytokines in Inflammatory Disease. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 6008

טיפול על ידי נוגדנים המכוונים כנגד ציטוקינים, המעודדים את התגובה הדלקתית, עוזרים מאוד בטיפול בפסוריאזיס, בדלקת מפרקים ראומטואידית, ובמחלות דלקתיות של המעי. דרך אחרת היא לדכא את יצירת הנוגדנים האוטואימונים על ידי נוגדנים הפועלים על ציטוקינים, המעודדים תאי B לייצור את הנוגדנים הלא רצויים.

מסוכן מאוד והמשך בפריחות על כל העור, נזלת וקצרת נשימה. בעשורים האחרונים חלה עלייה מדאגה בשעור המחלות והתגובות האלרגיות באוכלוסייה ובמיוחד בילדים. ההסבר לעלייה הזאת אינו ברור, אך יתכן מאוד שהוא קשור בירידה המשמעותית בחשיפה של גופנו לגורמים מזהמים בסביבה הקרובה שלנו, החשובה להכנת המערכת החיסונית להתמודדות עם הגורמים המזהמים שבסביבתנו, מה שקרוי התאוריה ההיגיינית (Hygiene Theory). הדרכים לטיפול במחלות האלרגיות קשורות בדיכוי פעילות היתר של המערכת, המושגת על ידי דיכוי הפרשת ציטוקינים וכימוקינים, המושג על ידי מגוון תרופות (ביניהן תכשירים סטרואידים), או על ידי טיפוח הסבילות של מערכת החיסון על ידי מה שנקרא טיפולים חיסוניים, שמקטינים בהדרגה את התגובה האלרגית, אחרי שזוהה הגורם האחראי לתגובה הזאת.

אלה, ואיתן להביא להפוגה משמעותית בפעילותן. למרות, שקשה לדבר על ריפוי מלא של מחלות אלה, אפשר בהחלט לדבר על יכולת לשלוט עליהן, ועמה על הקטנת התמותה והתחלואה מהן. המכנה המשותף לטיפולים במחלות אוטואימוניות הוא דיכוי יותר או פחות סלקטיבי של הפעילות הלא רצויה של מערכת החיסון. כך למשל טיפול על ידי נוגדנים המכוונים כנגד ציטוקינים, המעודדים את התגובה הדלקתית, עוזרים מאוד בטיפול בפסוריאזיס, בדלקת מפרקים ראומטואידית, ובמחלות דלקתיות של המעי. דרך אחרת היא לדכא את יצירת הנוגדנים האוטואימונים על ידי נוגדנים הפועלים על ציטוקינים, המעודדים תאי B לייצור את הנוגדנים הלא רצויים.

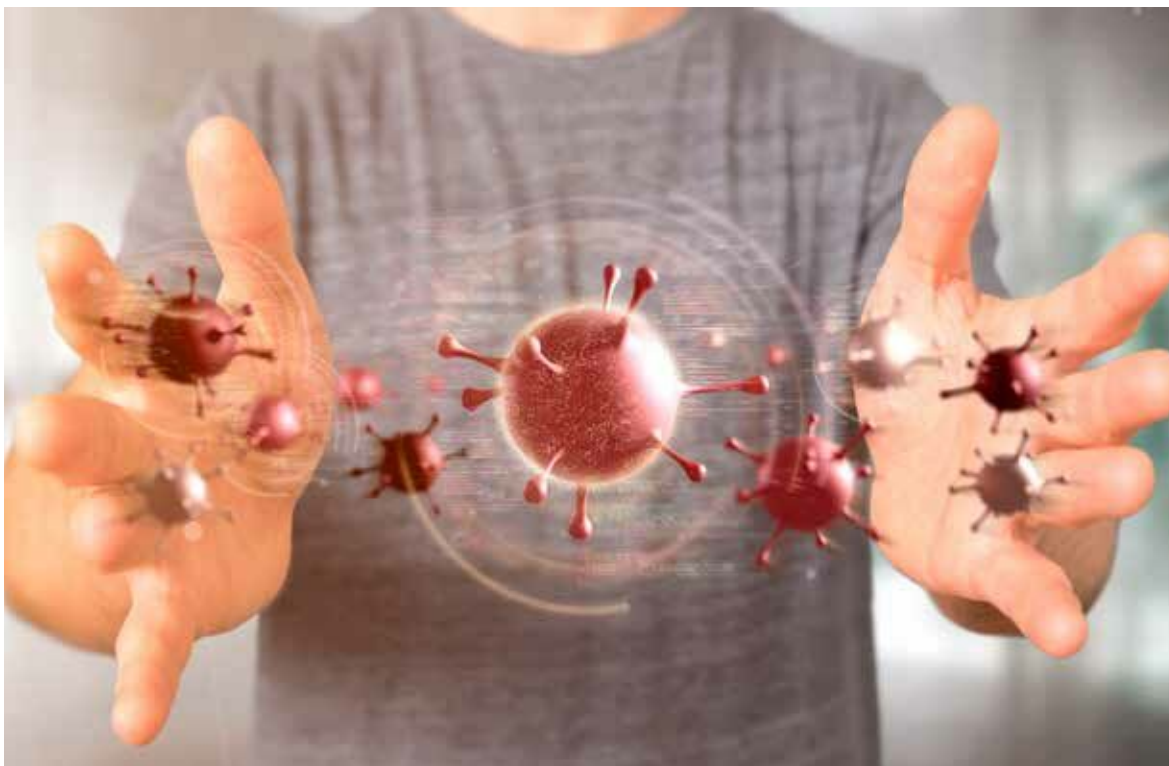
אלרגיה

התגובה האלרגית היא בעצם תגובת יתר של מערכת החיסון כנגד גורם "אלרגי" כמו עקיצת דבורה או יתושים, אבקנים, קרדית הבית, מרכיב קוסמטי או חלבון במזון וכו'. עיקרה של תגובה זאת היא ביצירה לא מבוקרת של נוגדנים מסוג IgE, וכן בתגובה תאית של תאי פיטום, שבאופן "נורמלי" לא צריכה לקרות. תגובות היתר הללו עלולות להתבטא בצורות שונות, החל מהלם אנפילקטי שיכול להיות

כשל חיסוני

אי אפשר כיום לסקר את מערכת החיסון מבלי להתייחס למצבים של כשל חיסוני, אשר בא לידי ביטוי קיצוני במגיפת האיידס, הנגרמת על ידי נגיף (HIV), אשר פגעה בנו בעיקר בעשורים האחרונים של המאה הקודמת, ושבעטיה מתו לפחות 30-40 מיליון בני אדם. הכשל





**הכשל החיסוני
במקרה של איידס
נגרם על ידי פגיעה
הדרגתית ונמשכת
בתגובה התאית
בעיקר של תאי CD4,
מסוג המביאה
עמה במהלך השנים
שהיא נמשכת,
לפגיעות יתרה
לזיהומים, בעיקר
של נגיפים פטריות
וחיידקי שחפת, אך
גם להופעת גידולים
בעיקר במערכת
הלימפטית**

רבים להפעיל את מערכת החיסון כדי להתמודד עם הגידולים במה שקראו טיפול חיסוני (Tumor Immunotherapy). נסיונות אלה צלחו במידה מוגבלת מאוד עד לעת האחרונה, אז חלה פריצת דרך מאוד משמעותית שהביאה עימה את השימוש הנרחב באמצעים אלה לטיפול מוצלח, שהוא אומנם בראשית דרכו, אבל כבר קוצר הצלחות מרשימות בטיפול בעיקר במלנומה, אך גם בכמה גידולים אחרים. העיקרון המוביל את הגישה הזאת הוא ביטול המעצורים על המערכת החיסונית המופעלים על ידי הגידול, שעם ביטולם פועלת מערכת החיסון ביעילות לסלק ולהשמיד את הגידול. במקביל, הוכחה גם יעילות של גישה אחרת המפעילה תאי T להרס מכון של תאי הגידול, אשר אחד החלוצים ביישומה הוא פרופ' זליג אשחר ממכון ויצמן, שזכה עבור פיתוח זה בפרס ישראל.

החיסוני במקרה של איידס נגרם על ידי פגיעה הדרגתית ונמשכת בתגובה התאית בעיקר של תאי T מסוג CD4, המביאה עמה במהלך השנים שהיא נמשכת, לפגיעות יתרה לזיהומים, בעיקר של נגיפים פטריות וחיידקי שחפת, אך גם להופעת גידולים בעיקר במערכת הלימפטית. ההצלחה הדרמטית בהתמודדות עם המגיפה היתה ביכולת לדכא את הנגיף במידה כזאת, שהפגיעה במערכת החיסון נפסקת, ויש אף התאוששות כמעט שלמה של המערכת לאחר דיכוי הנגיף.

חשוב לזכור, שהפרעות בתפקוד מערכת החיסון על כל מרכיביה קיימות ומוכרות עוד לפני מגיפת האיידס. עם ההבנה הטובה יותר של מערכת החיסון ניתן היה לאבחן, ובמקרים לא מעטים לפתור בעיות של כשל במערכת החיסון על כל חלקיה. כשל כזה יכול להיות בכל אחד ממרכיבי המערכת, והוא יכול להיות תורשתי או נרכש, כמו במקרה של איידס.

לסיכום

סקירה קצרה זו של מערכת החיסון נותנת על קצה המזלג את נפלאות מערכת מורכבת זאת, שבלעדיה אין לנו קיום. קשה שלא להיות נפעמים מן התחכום וההרמוניה שמערכת זאת מצטיינת בהם, אשר באמצעותם אנו פועלים ומוגנים מפני הסביבה החיצונית והפנימית שלנו. ככל שאנו מבינים טוב יותר את רזיה, כך גדלה יכולתנו למנוע ולטפל במחלות שונות, שמערכת זאת קשורה בהן, כמו גם בשמירה על בריאותנו ואורך החיים שלנו.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תגובה למחקר

גידולים ממאירים

מזה שנים רבות נעשו נסיונות שונים להבין ולטפל במחלות גידוליות על ידי מערכת החיסון. המחשבה המובילה נסיונות אלה היתה, כי מערכת החיסון מיועדת בין השאר להגן על הגוף מפני התפתחות הגידולים הממאירים, וכי התפתחות גידולים כאלה היא ביטוי לכשלון של מערכת החיסון. תמיכה מרכזית בתפיסה זאת היתה לתצפיות שהראו, כי בנוכחות כשל חיסוני מסוגים שונים מתפתחים גידולים. ואכן, למשל בנוכחות הכשל החיסוני של איידס, ישנה עלייה מאוד משמעותית בהופעה של גידולים. לאורך השנים נעשו נסיונות



גורמים המשפיעים על מערכת החיסון ותגובותיה

ארד דותן¹, פרופ' יהודה שינפלד^{2,3}

¹ המכון למחלות אוטואימוניות ע"ש זבלודוביץ

² הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטה תל אביב

³ הקתדרה ע"ש לאורה שוורץ-קיפ לחקר מחלות אוטואימוניות, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

על אף מורכבותה, ואולי גם בשל כך, מושפעת מערכת החיסון מגורמים שונים, ביניהם גיל ומין, וכן גורמים סביבתיים מגוונים - מצריכת ויטמין D ועד לשתלי סיליקון.

חשוב להכיר את הגורמים המשפיעים על מערכת החיסון לשם שיפור יכולתנו להעניק טיפול רפואי טוב יותר, למען שיפור איכות החיים של מטופלינו.

שאנו זהה מבחינה תורשתית (1). למעשה, ברקמת הדיצידואה (decidua), חלק מהרכב הרחם בהריון ומהווה רקמה חשובה להתפתחות העובר, נמצאים תאים רבים השייכים למערכת החיסון, כגון: מאקרופאגים (macrophages), תאים הורגים טבעיים (natural killer cells) ותאי T מווסתים (regulatory T cells) (1). תאי מערכת החיסון אינם עוברים דיכוי - זהו מיתוס. למעשה ההפך הוא הנכון, שכן לצד מערכת חיסון אשר עוברת שינויים רבים, המערכת נשארת פעילה עד מאוד. מבחינה אבולוציונית, טענה זו הגיונית, מפני שתהליך ההיריון הוא המפתח להתרבות המין האנושי, ועל כן על מערכת החיסון להשתמש בכל יכולותיה לשמור ולהגן על העובר ועל האם, אשר נושאת אותו.

בנוסף, היבט חשוב באימונולוגיה של תהליך ההיריון הוא השליה. השליה בעלת תפקידים חיסוניים רבים, אשר אחד הבולטים שבהם הוא העברת נוגדני IgG לעובר. השליה, באופן טבעי, מהווה מחסום בין האם לעובר, אשר אינו מאפשר למולקולות הגדולות מ-500 דלטון (Da) לעבור. לפיכך, מחזור הדם של האם והעובר מופרדים באופן מלא, בין היתר כדי למנוע חדירה של תאי מערכת החיסון של האם לרקמות העובר, וכתוצאה מכך לגרום להן פגיעה. מחסומי השליה מאפשרים רק למולקולות קטנות לעבור, כגון: חמצן, פחמן דו חמצני, אלקטרוליטים וחומצות אמינו, לעומת מולקולות גדולות יותר הנחסמות. אולם, לחסימה זו יש יוצאים מן הכלל: נוגדני ה-IgG בעלי משקל מולקולרי אדיר של כ-160,000 Da מועברים ממחזור הדם האימה למחזור הדם העוברי, למרות שגודלם גדול פי כ-320 מסף הגודל לפעפוע (דיפוזיה) טבעי בין מחזורי הדם. העברה זו של נוגדנים מתרחשת בזכות מובילים (transporters) ספציפיים לנוגדני IgG, המעבירים באופן פעיל וספציפי מולקולות גדולות אלו ממחזור הדם האימה למחזור הדם העוברי. כך למעשה, נוגדנים ספציפיים אלו מסייעים לעובר להתמודד כנגד זיהומים שונים בחודשים הראשונים לחייו (2).

מרכבת החיסון מורכבת מכמות עצומה של תאים בעלי תפקידים מגוונים המפוזרים בכל גופנו במטרה משותפת - להגן מפני גורמים מזיקים. במאמר זה נדון בגורמים המשפיעים על תפקודה של מערכת החיסון. נפרט על השינויים החלים במערכת החיסון במהלך ההיריון, ועל מנגנונים שנועדו להגן על תינוקות בחודשיהם הראשונים לחיים. בנוסף לכך, כיצד מערכת החיסון משתנה לאורך השנים, ובפרט על מנגנונים המובילים להיחלשותה בגיל השלישי. באופן מעניין, מערכת החיסון של נשים חזקה מזו של גברים; במאמר זה נדון על ההבדלים המובילים להבדלים אלו והשלכותיהם, יחד עם ההשלכות החיסוניות של שתלי הסיליקון בנשים. נושא מעניין נוסף בו נדון הוא ההשפעה החיובית של ויטמין D על מערכת החיסון, המסייע לאיזון התגובה החיסונית, ומתפקד כגורם מגן מפני נגיפים רבים, ביניהם נגיף ה-COVID-19.

השפעת הריון על מערכת החיסון

מאפיינים רבים של מערכת החיסון משתנים בנשים בהריון, כתוצאה מהשינויים המהותיים המתרחשים בגופן. יש מספר סיבות המצריכות שינויים אלו במערכת החיסון: ראשית, מבחינת מערכת החיסון העובר מהווה "גוף זר" בגוף האם, ולכן קיימים מנגנונים, שתפקידם להגביל את המערכת החיסונית, על מנת למנוע פגיעה בעובר. שנית, יחד עם הצורך להגביל מערכת החיסון, עליה גם להגן על העובר מפני זיהומים.

המידע התורשתי של עוברים מכיל 50 אחוזים מה DNA האימהי ו-50 אחוזים מה-DNA האבהי, לפיכך העובר מייצר חלבונים רבים שמערכת החיסון האימהית לא נתקלה בהם מעולם. על מנת להתמודד עם בעיה זו, מערכת החיסון עוברת שינויים מווסתים (רגולטורים), הגורמים לה להגן על העובר, ולא להתייחס אליו כרקמה זרה, בדומה לצורה בה מתייחסת המערכת להשתלת איבר





מחסומי השיליה

מאפשרים רק

למולקולות קטנות

לעבור, כגון: חמצן,

פחמן דו חמצני,

אלקטרוליטים

וחומצות אמינו,

לעומת מולקולות

גדולות יותר

הנחסמות. אולם,

לחסימה זו יש יוצאים

מן הכלל; נוגדני

ה-IgG בעלי משקל

מולקולרי אדיר

של כ-160,000 Da

מועברים ממחזור

הדם האימהי למחזור

הדם העוברי, למרות

שגודלם גדול פי

כ-320 מסף הגודל

לפעפוע (דיפוזיה)

טבעי בין מחזורי הדם

השפעת הגיל על מערכת החיסון

במהלך ההזדקנות מתרחשים שינויים רבים במערכת החיסון, המובילים לירידה מתמדת ביכולתה להתמודד עם זיהומים, ירידה בתגובתה לחיסונים, עלייה היארעות מחלות סרטניות ומחלות דלקתיות כרוניות (6-8). מבחינה אבולוציונית, לפני מספר מאות שנים תוחלת החיים של בני אדם הייתה קצרה בעשרות שנים לעומת אורך חייו כיום. לפיכך, יש הטוענים שמערכת החיסון לא נועדה לתפקד כראוי בגילאים כה מבוגרים, כפי שרבים מגיעים אליהם כיום. בנוסף, יש גם הטוענים שהפרעות בתפקוד מערכת החיסון בגיל מבוגר עלולות לנבוע מהחמרה ביכולותיה להבדיל בין הרכיבים העצמאיים ורכיבים זרים, וכתוצאה מכך עלולות להתפרץ מחלות אופייניות, כגון: דלקות כרוניות של מפרקים (6). השינויים המתרחשים במערכת החיסון עם השנים עד ההזדקנות, שמובילים לירידה ביעילותה, אינם מובנים עד סופם, אך חלקם כן מוכרים ועליהם נפרט כעת.

שינויים במערכת החיסון הנרכשת

תאי הגזע ההמטופואטים (HSCs – Hematopoietic stem cells) אחראיים על המשך יצירת תאי מיאלודאים (Myeloid) ולימפואידים (Lymphoid), אשר משתייכים למערכת החיסון מלידה, ולמערכת החיסון הנרכשת בהתאמה. במהלך ההזדקנות, נראה שתאי הגזע נוטים להתמין יותר לכיוון התאים המיאלודאים, לעומת התאים הלימפואידים, וכתוצאה ניתן לזהות ירידה בתאי מערכת החיסון הנרכשת: תאי לימפוציטים מסוגי T ו-B. באופן כללי, תאי ה-B אחראיים על חיסון עקיף של מזהמים באמצעות ייצור נוגדנים, לעומת תאי ה-T שאחראיים לתגובה חיסונית ישירה. נמצאו שינויים רבים המתרחשים בתתי הסוגים של תאי ה-T ותאי ה-B לאורך ההזדקנות, כגון ירידה בהתחלקות תאי הפלסמה (תת סוג של תא ה-B האחראי על ייצור נוגדנים) המובילה לירידה בכמות הנוגדנים המיוצרים ובזיקתם (affinity) לאנטיגן המטרה. שינוי זה

הבדלים בתפקודה של מערכת החיסון בין גברים לנשים

באופן כללי, לנשים יש מערכת חיסון חזקה ותוקפנית יותר מזו שיש לגברים (3). כצפוי, לתוקפנות מערכת החיסון יש יתרון כנגד פתוגנים שונים, אך החיסרון הוא שגברים נוטים ללקות בשכיחות גבוהה יותר במחלות אוטואימוניות מאשר גברים (3). מחלות אוטואימוניות בולטות בנטייתן המגדרית כוללות: זאבת אדמנית מערכתית, טרשת העור (סקלרודרמה), תסמונת סיוגרן ומחלה אוטואימונית של בלוטת התריס, בהן היחס בין גברים לנשים הוא 1:10-7:1 (3). הנטייה המגדרית של רמת תוקפנות מערכת החיסון והשלכותיה מיוחסת למספר רב של גורמים, ביניהם סביבתיים ותורשתיים.

עם זאת כשדנים על אותה נטייה מגדרית חשוב לפתוח את השיח בהשפעת הורמונים על מערכת החיסון, מפני שלהורמוני המין תפקיד משמעותי בוויסות התגובה החיסונית. כל תאי מערכת החיסון מבטאים קולטנים להורמוני המין (3). הורמונים אלו משפיעים על מידת התוקפנות של מערכת החיסון כלפי אנטיגנים שונים, וכיוצא מזה על התפתחות מחלות אוטואימוניות (3). נמצא שההורמונים אסטרוגן ופרולקטין מובילים להגברת התגובה של מערכת החיסון, לעומת טסטוסטרון ופרוגסטרון המפחיתים את התוקפנות החיסונית (4). לנשים יש מצד אחד ריכוזים גבוהים יותר של אסטרוגן ופרולקטין, ומצד שני ריכוזים נמוכים של טסטוסטרון לעומת גברים. לפיכך, אין זו הפתעה, שהורמונים אלו מהווים חלק מהגורמים שהופכים את מערכת החיסון הנשית לעליונה מזו של גברים. נתונים אלו מסבירים מדוע היארעות מקרי התמחות מזהמים נגיף ה-COVID-19 יותר גבוהה בגברים לעומת נשים, 40 אחוזים לעומת 60 אחוזים, בהתאמה, מכלל מקרי התמותה (5). ממצאים אלו נכונים בכל המדינות בהן היו נתונים זמינים בעת כתיבת המאמר, כאשר ההבדלים הגדולים ביותר נצפו ברפובליקה הדומיניקנית, הולנד, דנמרק והפיליפינים ביחס של 2.8, 2.1, 1.9 ו-1.8 בהתאמה (5).





אוטואימונית הנגרמת על ידי ממריצים (אדג'ובנטים - autoimmune - ASIA - syndrome induced by adjuvants), שמשמעותה היא גירוי-יתר של מערכת החיסון כתגובה לאדג'ובנט (9). במקרה זה, שתל הסיליקון מתפקד כאדג'ובנט, המגרה את מערכת החיסון ולעיתים מצליח להוציא אותה מאיזון, מצב המתבטא כמחלה אוטואימונית (9).

השפעת ויטמין D על מערכת החיסון

ויטמין D הוא מולקולה מסיסה בשמן המשתתפת במגוון תהליכים בגופנו. הויטמין הוא הורמון המשפיע על מערכות רבות בגופנו, ובין היתר גם על מערכת החיסון, אך נוכחותו תלויה בגורמים סביבתיים. אנו צורכים ויטמין D דרך מזון, אך כחמישה אחוזים בלבד מסך כל הויטמין בגופנו נצרך בצורה זו. תשעים וחמישה האחוזים הנותרים מיוצרים על ידי תאי העור כמולקולה בשם: 7-dehydrocholesterol, המומרת ל-D3 (Cholecalciferol) באמצעות קרינה על-סגול באורך גל B (ultra-violet/UV-B) מאור השמש. לאחר יצירת מולקולת D3 בעור, המולקולה צריכה לעבור עוד שני תהליכי הידרוקסילציה: הראשון מתרחש בכבד והשני בכליות, ובכך הופכת לויטמין D פעיל. לפיכך, תהליך ייצור ויטמין D-ה בגוף האדם צורך מרכיב סביבתי הכרחי: קרינת UV-B, זאת במידה ואיננו נוטלים בתדירות יומית או שבועית תוספי מזון מלאכותיים, המכילים כמויות גבוהות של ויטמין D (11).

לויטמין D תפקידים חשובים רבים בעוד מגוון רחב של תהליכים בגוף האדם, כך שלמחסור בויטמין יש השפעות רחבות היקף. למעשה, קולטנים תאיים לויטמין D זהו במגוון רחב של תאים במערכות שונות בגופנו, כגון: במערכת הנשימה, במערכת הרבייה, בבלוטות אנדוקריניות, בעור, במוח, בשרירים משורטטים ובמערכת החיסון (12). יתרה מכך, מספר רקמות ותאים אלו אף מייצרים את האנזים 1- α -hydroxylase, המבצע את ההידרוקסילציה השנייה, לצד זו שמתרחשת בכליות, המובילה ליצירת ויטמין D פעיל. נמצא שויטמין D משפיע באופן עקיף, או ישיר, על יותר מ-200 גנים שונים, הכוללים ביניהם כאלו המווסתים חלוקה תאית, התמיינות תאית, אפופטוזיס והיווצרות כלי דם חדשים. לפיכך, אין זו הפתעה שחוסר בויטמין D תורם למגוון רחב של מחלות. במחקרים אפידמיולוגיים נמצא, שבפרטים עם מחסור בויטמין D קיימת היארעות גבוהה יותר ללקות במחלת הסרטן מסוגים שונים, במחלות הקשורות לצפיפות עצם נמוכה, באלצהיימר, במקרי נפילות בפרטים מבוגרים, ועוד רבים. קיימת חשיבות רבה בהערכת הסיכוי של מחסור בויטמין D לאור הערכות אפידמיולוגיות, המצביעות על כ-1 מיליארד בני אדם בעולם, הלוקים בחוסר של הויטמין (13).

ויטמין D נמצא גם כגורם משמעותי, המשפיע על תפקוד תאי מערכת החיסון השונים, כגון: מאקרופאגים, תאים דנדריטים, תאי T ותאי B. תאים אלו מבטאים קולטנים לויטמין D בכמויות משתנות, המשפיעות על אופי הפעולה שלהם. בנוסף, חלק מתאי מערכת החיסון אף מסוגלים ליצר את האנזים 1- α -hydroxylase, היכול להפיק ויטמין D פעיל, התורם לוויסות של התגובה החיסונית (12). הפרשת ציטוקינים, מולקולות קטנות המופרשות על ידי תאי מערכת החיסון כאמצעי תקשורת בין תאים, מושפעת מריכוז ויטמין D. כך לדוגמה, הוצגו ממצאים המעידים על ירידה בהפרשת אינטרפרון-גמא (IFN- γ) ו-IL17 על ידי תאי Th17 כתגובה לויטמין D. יחד עם זאת, נצפתה ירידה בהפרשת ציטוקינים דלקתיים כגון: IL-1, IL-12, IL-6, TNF- α על ידי מונוציטים, והפחתה בהפרשת אינטרפרון (IFN) על ידי תאים דנדריטים. בנוסף, ויטמין D משפיע על התמיינות תאי T, כך שמוביל למעבר משולטנות (דומיננטיות) של תאי Th1, אשר מעודדים תגובה תאית, לשולטנות של תאי Th2, אשר מעודדים תגובה הומורלית, כמו כן ירידה בהתמיינות לתאי Th17 המעודדים תהליכים דלקתיים (14).

השינויים שתוארו בנוגע לתהליכים תאיים, המושפעים מויטמין

מסביר את הירידה ביעילות החיסונים באנשים מבוגרים לעומת צעירים. נוגדנים מהווים דרך התמודדות חשובה עם מזהמים שונים, כך החמרה ביכולת הייצור של נוגדנים איכותיים מורידה את יכולת ההגנה של מערכת החיסון מפני אותם מזהמים. תאי T מיוצרים במח העצם, בדומה לכל תאי מערכת החיסון, ולאחר מכן יוצאים לזרם הדם ומתמקמים להתמיינות נוספת בבלוטת ההרת (התימוס). כמום של תאי T, בדומה לתאי B, יורדת גם היא, זאת כתוצאה מהתנוונות של בלוטת ההרת עם השנים (7,6).

שינויים במערכת החיסון המולדת

המחסום הראשוני של גוף האדם כנגד זיהומים הוא רקמת העור ורקמות ריריות. תהליך ההתחדשות של תאי העור פוחת עם הגיל, כמו כן גם החיבורים המבניים בין תאי הרקמה, אשר חשובים למניעת חדירה של מזהמים, הולכים ונחלשים. ברקמות ריריות, בהן הפרשת חומר רירי יחד עם נוגדנים מסוג IgA חשובה למניעת חדירה של מזהמים, נמצא שהפרשת נוגדנים עולה עד שנות ה-60 לחיים, ולאחר מכן קיימת ירידה מסוימת. תאי ה-Natural killer (NK), המשתייכים למערכת החיסון מלידה, וחשובים לחיסול תאים שלא מבטאים על גביהם את קולטני ה-MHC class I, עולים במספרם עם ההזדקנות. עם זאת, נמצא שמספר תאי ה-NK לא נמצא בהתאמה לעלייה בסך הפעילות של תאים אלו, ולפיכך יש הסבורים שעלייה זו מתרחשת כמנגנון פיצוי לירידה בפעילות אותם תאים. קיימים שינויים בתפקוד בתאים נוספים, אך עם זאת השפעת רובם על תפקוד מערכת החיסון עדיין לא ברורה במלואה (6). שינוי משמעותי נוסף התלוי בגיל הוא העלייה המתמדת לאורך השנים של המצב הדלקתי הכרוני בגוף, המתבטא ברמות ציטוקינים וסמנים דלקתיים, כגון: IL 1, IL 6, TNF α . אותה עלייה במצב דלקתי כרוני נמצאת בקשר חיובי עם מחלות שונות כגון: טרשת עורקים, אלצהיימר וסוכרת מסוג 2 (6).

אנו למדים שהירידה ביכולתה של מערכת החיסון להתמודד עם זיהומים, ירידה בתגובתה לחיסונים, עלייה בהיארעות מחלות סרטניות ומחלות דלקתיות כרוניות בפרטים מבוגרים נגרמת כתוצאה משינויים רבים ומורכבים במערכת החיסון (6-8).

השפעת שתלי סיליקון על מערכת החיסון

גורמים סביבתיים הם גם בעלי השפעה חשובה על מערכת החיסון, שכן חלק אינטגרלי ממערכת החיסון הוא להתאים את עצמה לסביבתנו, ולפעול כנגד יסודות זרים העלולים לגרום נזק לגופנו. גמישות זו של מערכת החיסון הכרחית לקיומנו. גורמים סביבתיים המשפיעים על מערכת החיסון מגוונים מאוד, מאחר שלמעשה כל רכיב שאיננו מגופנו עשוי להיות מזוהה על ידי מערכת החיסון, ולעורר תגובה חיסונית כנגדו. דוגמה לגורם סביבתי העלול להשרות מחלה אוטואימונית הוא הסיליקון המושתל בשדי נשים (10,9). בבדיקת קבוצתנו נסקרו 24,651 נשים שעברו השתלת סיליקון בשדדים לעומת קבוצת בקרה של 98,604 נשים שלא עברו השתלת סיליקון. במחקר זה נבדק ההבדל בשכיחות מחלות אוטואימוניות בין הקבוצות, ונמצא שבנשים שעברו השתלת סיליקון בשדדים נרשמה שכיחות גבוהה יותר ב-22 אחוזים מאשר בנשים שלא עברו השתלת סיליקון OR=1.22 (10). כאשר בחנו את השכיחות של מחלות ספציפיות, המתפתחות אצל נשים עם שתלי סיליקון בשדדים, נמצא שלאותן נשים קיים סיכון כמעט כפול לחלות בסרקואידוזיס לעומת האוכלוסייה הכללית OR=1.98, וכן במחלות אוטואימוניות נוספות כטרשת נפוצה, זאבת אדמנתית מערכתית (SLE) ואחרות (10). העלייה המשמעותית בשכיחות של מחלות אוטואימוניות אצל נשים שעברו השתלת סיליקון בשדדים מוסברת על ידי תסמונת

לנשים יש מצד אחד ריכוזים גבוהים יותר של אסטרוגן ופרולקטין, ומצד שני ריכוזים נמוכים של טסטוסטרון לעומת גברים. לפיכך, אין זו הפתעה, שהורמונים אלו מהווים חלק מהגורמים שהופכים את מערכת החיסון הנשית לעליונה מזו של גברים. נתונים אלו מסבירים מדוע היארעות מקרי התמותה מזיהום נגיף ה-COVID-19 יותר גבוהה בגברים לעומת נשים, 40 אחוזים לעומת 60 אחוזים בהתאמה, מכלל מקרי התמותה



מחקר מטא אנליזה, בו נסקרו 27 מחקרים שעסקו בנושא, מצא שבקרב פרטים עם זיהום נגיף ה-COVID-19, אלו עם חוסר בויטמין D היו בסיכון גבוה ב-64 אחוזים לחלות במצב קשה, לעומת פרטים עם ערכי ויטמין D תקינים ($OR=1.64$) (20). לפיכך, כותבי המאמר טוענים, שקיים קשר ישיר בין מחסור בויטמין D לבין דרגת מחלה קשה של זיהום ה-COVID-19. מחקר גדול שבו נסקרו 191,779 מטופלים אמריקנים בעלי נתונים עדכניים על ערכי ויטמין D מצא ש-39,190 מטופלים בעלי ערכי ויטמין נמוכים מ-20 ng/mL היו בסיכון גבוה יותר להדבקות בנגיף ה-COVID-19 לעומת 27,870 פרטים עם ערכי ויטמין תקינים, שהוגדרו כ-30-34 ng/mL ו-12,321 מטופלים נוספים עם ערכי ויטמין גבוהים, שהוגדרו כגבוהים מ-55 ng/mL (21). בנוסף, במחקר הסקר 7,807 פרטים ישראלים, שאצל 782 מתוכם זוהה נגיף ה-COVID-19 באמצעות בדיקת PCR (Polymerase chain reaction), נמצא שערכי ויטמין D גבוהים היו גורם מגן מפני הדבקות בנגיף, כמו כן מפני אשפוז בבית חולים כתוצאה מהזיהום (22).

ההשפעות הרבות של ויטמין D על מערכת החיסון ומערכות נוספות בגוף האדם מסייעות להתמודדות עם זיהום ה-COVID-19. למרות שמנגנוני הפעולה של ויטמין D כנגד זיהומים אינם מובנים עד סופם, ניסויים בתרבויות תאיים מחזקים את הטענה שלויטמין יש השפעה ישירה על התגובה החיסונית כנגד מזהמים, ובפרט כנגד נגיפים המכילים מעטפת, קבוצה הכוללת גם את נגיף ה-COVID-19 (17). הממצאים שהוצגו, יחד עם רבים נוספים הקיימים בספרות, מלמדים אותנו שלויטמין D יש השפעה מרשימה על תפקוד של מערכת החיסון, וכי שמירה על ערכים תקינים של הויטמין מגנה מפני זיהומים שונים, ומקטינה את הסיכון ללקות במחלה אוטואימונית. יתרה מכך, שמירה על ערכי ויטמין D תקינים עשויה לסייע בהתמודדות עם מוגפת נגיף ה-COVID-19. לפיכך, קיימת חשיבות קלינית רבה למעקב אחר ערכי ויטמין D במטופלינו, והסברה על החשיבות של נטילת הויטמין אצל מטופלים הזקוקים לכך, בפרט בתקופה מאתגרת זו.

לסיכום

גורמים רבים ומגוונים ידועים ביכולתם להשפיע על מערכת החיסון של בני האדם. פתחנו את המאמר בדיון על השינויים המתרחשים בתפקודה של מערכת החיסון לאורך תהליך ההיריון ופירטנו על ההעברה אקטיבית של נוגדנים מפלזמת הדם של האם לזו של העובר, על מנת להעניק לילוד יכולת הגנה טובה כנגד זיהומים שלא נתקל בהם מעולם. בנוסף, דנו על חלק מהשינויים המתרחשים במערכת החיסון במהלך ההזדקנות, המובילים לירידה מתמדת ביכולתה להתמודד עם זיהומים, ירידה בתגובתה לחיסונים, עלייה בהעראות מחלות סרטניות ומחלות דלקתיות כרוניות. ציינו את ההבדלים באופייה השונה של מערכת החיסון של נשים מזו של גברים; באופן כללי לנשים יש מערכת חיסון חזקה ותוקפנית יותר מזו שיש לגברים, המובילה ליכולת התמודדות טובה יותר כנגד זיהומים, אך גם לעלייה בהיארעות של מחלות אוטואימוניות. יחד עם זאת, נמצא גם ששתלי סיליקון בנשים משפיעים באופן משמעותי על מערכת החיסון, בכך שמשבשים את ויסות פעילות המערכת ומובילים לעליה בשכיחות מחלות אוטואימוניות. לצד שתלי הסיליקון המתפקדים כגורם מזיק, דנו ביכולתו של ויטמין D לתרום לאיזון התגובה החיסונית כנגד זיהומים שונים, ביניהם נגיף ה-COVID-19. חשוב להכיר את הגורמים המשפיעים על מערכת החיסון לשם שיפור יכולתו להעניק טיפול רפואי טוב יותר למען שיפור איכות החיים של מטופלינו.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

D, גורמים לשינויים בתפקודה של כלל המערכת ותגובתיה כלפי גירויים. נמצא, שמחסור בויטמין D תורם לעלייה בהיארעות מגוון מחלות אוטואימוניות, כגון: טרשת נפוצה (MS), טרשת רב-מערכתית, דלקות אוטואימוניות של בלוטת התריס, תסמונת הנוגדנים האנטי-פוספוליפידים (APS) דלקת מפרקים שגרונית (RA), דלקת מפרקים ניוונית, סוכרת מסוג 1 ועוד (14). יתרה מכך נמצא, שחומרת המחסור בויטמין D נמצאת בקשר מובהק לדרגת חומרת מחלות אוטואימוניות מסוימות (14). מחלה המדגימה עקרונות אלו היא זאבת אדמנטית מערכתית (SLE), אשר בפרטים עם מחסור בויטמין D קיימת היארעות גבוהה יותר להתפתחות המחלה, ויתרה מכך נוטים להתלקחויות רבות יותר יחד עם חומרת מחלה קשה יותר (12-16).

בנוסף לקשר הקיים בין ויטמין D למחלות אוטואימוניות, מערכת החיסון מתפקדת באופן מוצלח יותר כנגד זיהומים חיידקיים ונגיפיים בפרטים עם רמות ויטמין תקינות. במאמר שהתפרסם בעיתון British medical journal, הוצג מחקר גדול בו הושוו שתי קבוצות של פרטים שלקו בחוסר בויטמין D, כאשר המטופלים באחת מן הקבוצות קיבלו טיפול בויטמין לעומת השנייה. נמצא שמטופלים שקיבלו מינון יומי או שבועי של ויטמין D לקו ב-70 אחוזים פחות בזיהומים בריאות מאשר המטופלים שלא קיבלו ויטמין D ($OR=0.3$) (11). לצד השפעה מרשימה זו של נטילת ויטמין D, היה חשש לתופעות לוואי כתוצאה מנטילת ויטמין D, כגון: היווצרות אבני כליות או חוסר איזון של ריכוז הסיידן בדם. עם זאת לא זוהו יותר השפעות שליליות בקבוצת המטופלים שנטלה טיפול בויטמין D על פי ההנחיות הרפואיות, ביחס לקבוצה שלא נטלה את הטיפול (11). למעשה, הרעלה על ידי ויטמין D היא אירוע נדיר ביותר אשר מתרחש בנטילת מינונים יוצאי דופן של כ-50,000 IU ומעלה (11).

דוגמה מוכרת נוספת להשפעת ויטמין D על ויסות התגובה החיסונית כנגד זיהום היא התפקוד של מאקרופאגים כנגד חיידק השחפת כתלות ברמות הויטמין. בחשיפת מונוציטים ומאקרופאגים לליפופוליסכריד (LPS - Lipopolysaccharide) או לחיידק השחפת, נצפתה עלייה בביטוי קולטנים לויטמין D יחד עם עלייה ביצור אנזים ה- $1-\alpha$ -hydroxylase. שינויים אלו מובילים לייצור מוגבר של קטליצידין (Cathelicidin), הידוע גם בתור LL-37 ו-HBD-2 (Human β -defensin-2), פפטיד המסוגל לחסל את חיידק השחפת ומזהמים נוספים כתלות בזמינות ויטמין D (17,18). אותם מונוציטים ומאקרופאגים מפחיתים את ייצור פפטיד הקטליצידין, כאשר ריכוזו של 25-hydroxyvitamin D יורד מתחת ל-20 ng/mL, מצב הפוגע בתגובה החיסונית כנגד חיידק השחפת (11). בנוסף, ויטמין D מגביר ייצור והפרשה של פפטידים אנטי-מיקרוביאליים (Antimicrobial peptides - AMPs) נוספים על ידי תאי מערכת החיסון (17,18). השפעה זו על התגובה החיסונית עשויה להסביר מדוע פרטים עם צבע עוד כהה, הלוקים לעיתים קרובות יותר ברמות ויטמין D נמוכות, לוקים גם בזיהום חיידק השחפת באופן יותר חמור לעומת פרטים עם צבע עור בהיר (11).

השפעת ויטמין D על זיהום בנגיף COVID-19

נגיף ה-COVID-19 מוביל את העולם למצב חירום בריאות, כלכלי וחברתי. נגיף ה-COVID-19 הוא נגיף RNA חד גדילי, השייך למשפחת נגיפי הקורונה, בדומה לנגיף ה-SARS-CoV ונגיף ה-MERS-CoV, שהובילו למצב חירום בריאותי ב-2003 וב-2012 בהתאמה. קיימים גורמי סיכון רבים, המעלים את הסיכון למחלה קשה כתוצאה מזיהום ה-COVID-19, כגון: גיל מבוגר, לחץ דם גבוה, סוכרת, מחלות לב, מחלות ריאה, מחלות כליות וגורמים נוספים. לגורמי סיכון אלו גם מתווספים חוסר בויטמינים, ובפרט מחסור בויטמין D (19). לאור חשיבותו הרבה של ויטמין D על מערכת החיסון, ותגובת כלפי מזהמים שונים, ויטמין זה מקבל תשומת לב רבה בקרב חוקרים ורופאים מסיב ללעולם.

ויטמין D נמצא גם

כגורם משמעותי,

המשפיע על תפקוד

תאי מערכת החיסון

השונים, כגון:

מאקרופאגים, תאים

דנדריטים, תאי T

ותאי B. תאים אלו

מבטאים קולטנים

לויטמין D בכמויות

משתנות, המשפיעות

על אופי הפעולה

שלם. בנוסף,

חלק מתאי מערכת

החיסון אף מסוגלים

ליצר את האנזים

$1-\alpha$ -hydroxylase,

היכול להפיק ויטמין

D פעיל, התורם

לויסות של התגובה

החיסונית





תזונה ומערכת החיסון

ד"ר רונית ענבר

מנהלת המחלקה לתזונה ודיאטה, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

תזונה, אשר כוללת סטטוס מספק של מיקרו ומקרו-נוטריאנטים, חיונית לתמיכה בפעילות מיטבית של מערכת החיסון. האינטראקציה בין רכיבי תזונה לבין מערכת החיסון היא מורכבת, וכוללת היבטים שונים הקשורים בסטטוס התזונתי, דפוסי אכילה, חסרים תזונתיים ספציפיים ותוספי תזונה. בשנה האחרונה, עם התפרצות מגפת COVID-19, אנו עדים למיקוד בפוטנציאל של אסטרטגיות תזונתיות שונות בתמיכה בפעילות מיטבית של מערכת החיסון. בסקירה זו יועלו מספר דוגמאות, המבססות את מקומה של תזונה מיטבית, ותרומתה לפעילות מערכת החיסון בהתמודדות עם האתגרים העומדים בפניה.

תת תזונה והשמנה (Nutritional Disorders)

תזונה איכותית ובריאה חיונית לתפקוד תקין של מערכת החיסון. תת תזונה מחד, והשמנה מנגד, משפיעות על תפקודה של מערכת החיסון. שינויים בנפח רקמת השומן, בדגש על רקמת השומן הויסצרלי, גורמים לשינויים בהפרשת אדיפוקינים (לפטין, אדיפונקטין) וציטוקינים, אשר משתתפים במערך התקשורת והמסרים של המערכת החיסונית. תת תזונה מתמשכת, וחסר של נוטריאנטים ספציפיים, עלולים לגרום לדיכוי של התגובה החיסונית, ולעליה ברגישות לזיהומים שונים (כמו שפעת, דלקות ריאות ו-SARS-CoV-2). לדוגמא, חסר של אנרגיה וחלבון עלולים לפגוע בכל רכיבי מערכת החיסון, ולהתבטא בירידה במספר הלימפוציטים בהתאמה לחומרת תת התזונה, ירידה ביכולת הסניטזה של ציטוקינים, ובחדירות הבררנית של המעי (3).

מעבר להשפעה של תת תזונה על מערכת החיסון, התגובה החיסונית לזיהום דורשת משאבים תזונתיים, ועלולה לגרום להתדרדרות הסטטוס התזונתי, ולשינויים בהרכב הגוף. מחלה זיהומית כרוכה בתהליכים, שעשויים להוביל לאנורקסיה ולירידה בצריכת המזון, לתת ספיגה ולשינויים במטבוליזם של נוטריאנטים שונים, ומנגד לעליה בהוצאה האנרגטית (2).

מצב של השמנה טומן בחובו תהליך דלקתי כרוני (Low grade inflammation), אשר מגדיל את הסיכון למחלות מטבוליות (סוכרת, כבד שומני ועוד) וקרדיווסקולריות. בנוסף הודגם, שהשמנה מגדילה את הסיכון לסיבוכים מזיהומים כדוגמת שפעת מסוג NIH, ספסיס ודלקות ריאה (5,4). עבודות מארה"ב ואירופה הדגימו, כי השמנה הינה גורם סיכון לתחלואה ותמותה מ-SARS-CoV-2. משערים שמנגנוני הפעולה כוללים פגיעה ביכולת החיסונית (תאי T-B), ובאקטיבציה של מדיאטורים פרו-דלקתיים כגון IL-6 ו-TNFα (6).

מ ערכת החיסון הינה אחת מהמערכות המורכבות בגופנו, ואמונה על התפקיד המשמעותי של הגנה והתמודדות עם איומים חיצוניים ופנימיים, ביניהם מיקרואורגניזמים פתוגניים, טוקסינים ואחרים, אשר מהווים חלק בלתי נפרד מסביבת החיים שלנו.

התגובה החיסונית פועלת באופן מסונכרן וסינרגיסטי, ונחלקת באופן כללי לתגובה ראשונית (Innate Immunity), אשר מגיבה מיידית ואינה ספציפית, ולתגובה נרכשת (Adaptive Immunity), אשר מגיבה באופן בררני ומדויק. התגובה הנרכשת מתווכת ע"י תאי T-B, וכוללת את ייצור הנוגדנים והתפתחות הזיכרון החיסוני (1). למערכת החיסון של המעי, אשר מכונה Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT), טווח פעילות ייחודי ורחב, אשר מאפשר התמודדות עם עומס אנטיגני גדול המגיע מהמזון, הפרשות מערכת העיכול ועוד. פעילותה בררנית, ומתמקדת מחד בזיהוי ופעולה כנגד אנטיגנים זרים ופתוגנים, ומנגד בסובלנות כלפי אנטיגנים ומיקרואורגניזמים, אשר מזוהים כמועילים.

במערכת מתרחש המפגש הראשוני של רכיבי המזון עם מערכת החיסון, אשר משפיעים ומושפעים מהרכב המיקרוביוטה, כך שמתהווה שיח משולש בין המיקרוביוטה, התזונה ומערכת החיסון. לשיח זה יש משמעות לגבי תהליכים רבים, אשר מערבים את מערכת החיסון, ומקושרים עם הפתוגנוזה של מגוון מחלות.

מקרונוטריאנטים, מיקרונוטריאנטים ודפוסי אכילה שונים משפיעים על הרכב המיקרוביוטה, אשר בתיווכם של אנטיגנים, חומצות שומן קצרות שרשרת וליפוסכרידים, משפיעה על מערכת החיסון. ידוע שלמיקרואורגניזמים במעי יש תפקיד בהבשלה ובהתפתחות של המערכת המולדת והנרכשת, שמירה על אינטגרציה/מבנה של הרקמה הרירית במעי (Intestinal barrier), והפרשה של פפטידים אנטי-מיקרוביאליים (2).

האינטראקציה בין רכיבי תזונה לבין מערכת החיסון מרתקת, וכוללת היבטים שונים הקשורים בהפרעות תזונתיות, דפוסי אכילה, חסרים תזונתיים ספציפיים ותוספי תזונה. בשנה האחרונה, עם התפרצות מגפת COVID-19, אנו עדים למיקוד בפוטנציאל של אסטרטגיות תזונתיות שונות בתמיכה בפעילות מיטבית של מערכת החיסון.





דפוסי אכילה

קיימות עדויות לכך, שלרכיבי מזון ספציפיים ולדפוסי אכילה השפעה על הבריאות. למשל, תזונה ים תיכונית מהווה מודל לדפוסי אכילה בריאים, ומיוחסים לה יתרונות רבים במצבים בהם מעורבים תהליכי דלקת מתמשכים (Low grade inflammation) ביניהם: הפחתת הסיכון הקרדיווסקולרי, הפחתת הסיכון לסוכרת, מחלות נאורו-דגנרטיביות וסוגי סרטן שונים.

דפוס אכילה זה מתאפיין בצריכה גבוהה של דגנים, קטניות, דגים, פירות, ירקות, שמן זית ואגוזים, לצד כמויות מתונה של מזונות מן החי, וצמצום של סוכר ומזון מעובד. כפועל יוצא, התזונה הים תיכונית עשירה בשמנים חד בלתי רוויים, אומגה 3, פוליפנולים, פלבנואידים, סיבים תזונתיים, ויטמינים ומינרלים. לחומצות שומן מסוג אומגה 3, ובמיוחד EPA (Eicosapentaenoic Acid) ו-DHA (Docosahexaenoic Acid), מיוחסת השפעה על פעילות מערכת החיסון והתגובה הדלקתית, הן דרך השפעתן על הפחתת הפרשת הציטוקינים הפרו-דלקתיים, והן דרך יצירת חומרים מתווכים בפיתרון דלקת פרו-דלקתיים (Specialized Pro Resolving Mediators) SPM's (21,5). עבודה שעקבה אחר 103 ילדים, אשר סבלו מדלקת ריאות הוכיחה, שתוספת אבץ קיצרה את משך המחלה, ושיפרה רמות סטורציה, בהשוואה לקבוצה שטופלה בפלסבו (22).

מספר עבודות בדקו את הקשר בין חסר אבץ לבין דלקות בדרכי הנשימה. עבודה בקשישים הדגימה שיעורי תמותה גבוהים יותר מדלקות ריאה במטופלים, אשר סבלו מחסר של אבץ (23). מספר עבודות הדגימו קשר בין תוספת אבץ לבין קיצור משך התקררות, בעיקר בילדים (24). נדרשים מחקרים נוספים על מנת להעריך את תפקידו של אבץ במניעה ובטיפול בזיהומים ויראליים (20).

לאבץ מיוחס

פוטנציאל פעילות

אנטי-ויראלית

בשל מעורבותו

בעיכוב האנזים

RNA polymerase

אשר חיוני לשכפול

נגיפי RNA. מחקרי

מעבדה הראו,

שאבץ עשוי לעכב

נגיפים ממשפחת

SARS-CoV

סיבים תזונתיים

סיבים תזונתיים מסיעים ביצירה ובחיוזק אוכלוסיית החיידקים המועילים (5), אשר תומכים גם הם במערכת החיסון. הסיבים התזונתיים מהווים מצע אנרגטי לחיידקים, והם חיוניים להגדלת מגוון אוכלוסיית החיידקים (Diversity). מחקרים אשר בחנו את חשיבותם של הסיבים התזונתיים ותהליכי התסיסה, בהם נוצרות חומצות שומן קצרות שרשרת (SCFA), ביניהן אצטאט, פרופיונאט, ובעיקר בוטיראט, הוכיחו את תרומתם לשמירת ההומאוסטזיס במעי, תפקוד הרקמה הרירית במעי (Intestinal barrier), ומניעת שגשוג חיידקים פתוגניים (15,14). מספר מועט של SCFA מגיעות לזרם הדם, ועשויות להשפיע גם על רקמות נוספות כגון: רקמת השומן, כבד, ריאות ועוד (16). נמצא, כי הגדלה מתונה בצריכת הסיבים של כ-5 גרם ביום העלתה SCFA, והפחיתה מרקרים דלקתיים כגון: IL-6, TNFα ו-CRP. עבודה נוספת מצאה, שצריכת סיבים תזונתיים הייתה מקושרת עם ירידה בסיכון ל-COPD (17).

יש מעט עדויות, אשר מדגימות את השפעת התזונה דרך מיקרוביום על התגובה לזיהום ויראלי, ואת הקשר בין מערכת הנשימה

למיקרוביום במעי. נתונים מעניינים מארה"ב הדגימו קשר הפוך בין צריכת סיבים לבין תמותה מזיהומים בדרכי הנשימה (18). עבודה במודל של עכברים הדגימה, שתזונה עשירה בסיבים השפיעה על שיעורי שרידות טובים יותר מווריד השפעת (19).

אבץ

לאבץ תפקיד משמעותי בתפקודה של מערכת החיסון. הוא ידוע בחיוניותו לחלוקה ולהתפתחות תאית, כמו גם לתהליכי סינתזה של DNA ושעתוק RNA. חסר של אבץ שכיח במדינות מתפתחות. במדינות מפותחות החשופים יותר לחסר הם קשישים, אנשים המנהלים אורח חיים צמחוני/טבעוני, ואנשים הסובלים ממחלות כרוניות שונות (20). חסר אבץ מקושר עם פגיעה בתהליכים שונים של פעילות מערכת החיסון הראשונית והנרכשת ביניהם: תאי T-B, פגוציטוזיס ועוד. לאבץ מיוחס פוטנציאל פעילות אנטי-ויראלית בשל מעורבותו בעיכוב האנזים RNA polymerase, אשר חיוני לשכפול נגיפי RNA. מחקרי מעבדה הראו, שאבץ עשוי לעכב נגיפים ממשפחת SARS-CoV (21,5). עבודה שעקבה אחר 103 ילדים, אשר סבלו מדלקת ריאות הוכיחה, שתוספת אבץ קיצרה את משך המחלה, ושיפרה רמות סטורציה, בהשוואה לקבוצה שטופלה בפלסבו (22).

מספר עבודות בדקו את הקשר בין חסר אבץ לבין דלקות בדרכי הנשימה. עבודה בקשישים הדגימה שיעורי תמותה גבוהים יותר מדלקות ריאה במטופלים, אשר סבלו מחסר של אבץ (23). מספר עבודות הדגימו קשר בין תוספת אבץ לבין קיצור משך התקררות, בעיקר בילדים (24). נדרשים מחקרים נוספים על מנת להעריך את תפקידו של אבץ במניעה ובטיפול בזיהומים ויראליים (20).

ויטמין C

ויטמין C פועל כנוגד חמצון, מהווה קופקטור לפעילות של אנזימים שונים, מעורב בביו-סינתזה של קולגן, וחיוני לשלמות רקמת האפיתל. בנוסף, ויטמין C חיוני למספר תהליכים הקשורים במערכת החיסון, הכוללים פעילות תאי T, פגוציטוזיס וייצור נוגדנים (5). במודלים של חיות, חסר ויטמין C הגביר את הסיכון למגוון זיהומים. בנוסף הוכח, שאנשים הסובלים מחסר ויטמין C רגישים יותר לזיהומים חריפים בדרכי הנשימה, ושבמצבים של זיהום רמות ויטמין C בגוף יורדות. מטא-אנליזה בנושא הדגימה, שתוספת ויטמין C באנשים הסובלים מצריכה נמוכה של הוויטמין, הפחיתה באופן מובהק את הסיכון לדלקות ריאה. עוד הוכח, שתוספת ויטמין C מפחיתה משך וחומרת דלקות בדרכי הנשימה העליונות באנשים הנמצאים במאמץ גופני מוגבר (5). לעומת זאת סקירה של ה-Cochrane, אשר בחנה תוספת של לפחות 200 מ"ג ויטמין C למניעה וטיפול במצבים של הצטננות לא מצאה שהטיפול יעיל בקרב האוכלוסייה הכללית (25). עבודות שונות עוסקות בפוטנציאל הטיפול של ויטמין C במצבים של ספסיס ו-ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), בשל השפעתו על הפחתת התגובה הדלקתית (בין השאר הפחתת רמות TNFα, IL-1β), הקרשתיות הנגרמת מספסיס והפגיעה המיקרו-וסקולרית (26). מחקר ה-RCT הגדול ביותר בנושא פורסם לאחרונה (CITRIS-ALI trial), בו עקבו אחר 167 מטופלים שסבלו מספסיס ו-ARDS, וטופלו בוויטמין C תוך ורידי במינונים של 50 מ"ג/ק"ג כל 6 שעות למשך 4 ימים. בקבוצה אשר טופלה בוויטמין C לא נמצא שיפור במדדי תפקוד המערכות השונות (SOFA score) ובמדדי הדלקת, אך עם זאת חל שיפור בשיעורי השרידות (27). מטא-אנליזה בנושא מצאה, שתוספת ויטמין C עשויה לקצר את משך האשפוז בטיפול נמרץ וההנשמה (29,28).

חקירת השפעתו הטיפולית של ויטמין C בחולי COVID-19 קשים נמצאת בתהליכי מחקר (28).





מטא-אנליזה בנושא
הדגימה, שתוספת
ויטמין C באנשים,
הסובלים מצריכה
נמוכה של הוויטמין,
הפחיתה באופן
מובהק את הסיכון
לדלקות ריאה. עוד
הוכח, שתוספת
ויטמין C מפחיתה
משך וחומרת דלקות
בדרכי הנשימה
העליונות באנשים
הנמצאים במאמץ
גופני מוגבר. לעומת
זאת סקירה של
ה-Cochrane, אשר
בחנה תוספת של
לפחות 200 מ"ג
ויטמין C למניעה
וטיפול במצבים של
הצטננות לא מצאה
שהטיפול יעיל בקרב
האוכלוסייה הכללית

ויטמין D

ויטמין D הוא מסיס בשומן, פרה-הורמון בעל השפעה נרחבת על מערכות רבות, ביניהן מערכת החיסון ומערכת הלב וכלי דם. ויטמין D נוצר בעיקרו מסינתזה בעור, תוך חשיפה לשמש, ומגיע גם מהמזון. בשל חשיבות החשיפה לשמש, רמות ויטמין D מתאפיינות בתנודות עונתיות. חסר ויטמין D נפוץ מאד בארץ בכל שכבות האוכלוסייה. ויטמין D קשור באופן הדוק עם פעילותה של מערכת החיסון. קולטנים לוויטמין (VDR) נמצאים על פני תאי B ו-T, דרכם מעורב הוויטמין בבקרה של תהליכים במערכת הראשונית והנרכשת. משערים, שויטמין D מפחית את הסיכון לזיהומים ויראליים בדרכי הנשימה, כיוון שהוא משפיע על מספר תהליכים הקשורים במערכת החיסון ביניהם: גירוי להפרשת פפטידים אנטי-מיקרוביאליים, אשר פוגעים גם בפעילותם של וירוסים שונים, הפחתת ייצור ציטוקינים פרו-דלקתיים (IL-6, TNFα), והשפעה אפשרית על עוצמתה של הסערה הציטוקינית, השפעה על מס' קולטני ACE2, ודרך מנגנון זה הפחתת הפגיעה בריאות, שמירה על חוזק Tight Junctions ו-Gap Junctions ועוד (30).

מס' עבודות בילדים ומבוגרים הוכיחו, כי תוספת ויטמין D הפחיתה באופן מובהק את הסיכון לחלות בזיהומים בדרכי הנשימה. האפקט המשמעותי ביותר נמצא בקרב אלה אשר סבלו מחסר (32,31).

מבין כל המיקרו-נוטריאנטים ויטמין D הינו הבולט ביותר בהקשר של מגפת COVID-19.

עבודות תצפיתיות רבות מכל רחבי העולם הדגימו את הקשר שבין חסר ויטמין D לבין הסיכון לתחלואה בנגיף. נתונים מארה"ב במדגם גדול של 190,779 נבדקים, אשר ביצעו בדיקת SARS-CoV-2 הוכיחו מתאם הפוך חזק בין רמות ויטמין D נמוכות לבין שיעור הבדיקות החיוביות ($R^2 = 0.96$), עם מתאם דומה גם בחלוקה לתתי קבוצות עפ"י גיל, מין ומוצא אתני (33).

נתונים דומים התפרסמו במחקרים קטנים יותר ממדינות אירופאיות שונות ביניהן אירלנד, שווייץ, בלגיה ואוסטריה (34).

שתי עבודות מיישראל פורסמו לאחרונה, ומציגות נתונים דומים. עבודה שעקבה אחר נתוני 1,359,339 נבדקים משרותי בריאות כללית, מתוכם 52,405 אשר נמצאו חיוביים ל-COVID-19 הדגימה, שנבדקים עם חסר חמור של ויטמין D היו בסיכון גבוה פי 1.8 לחלות בנגיף. בנוסף נמצא, כי חסר חמור של ויטמין D שכיח יותר

באוכלוסייה הערבית והחרדית (35). עבודה נוספת, אשר בוצעה בקופת חולים לאומית, עקבה אחר 7807 נבדקים, והדגימה רמות ויטמין D נמוכות באופן מובהק בקבוצת הנבדקים, אשר נמצאו חיוביים לנגיף, והודגם קשר בין רמות נמוכות של ויטמין D לבין סיכוי גבוה יותר להדבקות ($OR\ 1.58, 95\% CI: 1.24-2.01, p<0.001$), ולאשפוז כתוצאה מהמחלה ($OR\ 2.09, 95\% CI: 1.01-4.3, p<0.05$) (36).

מספר עבודות תצפיתיות נוספות מדגימות את הקשר שבין רמות נמוכות של ויטמין D לבין חומרת המחלה. מחקר מגרמניה, אשר עקב אחרי 185 מטופל COVID-19 מצא רמות ויטמין D נמוכות באופן מובהק במטופלים אשר נזקקו לאשפוז. חסר ויטמין D נקשר גם לסיכון מוגבר בצורך בהנשמה ולתמותה (37). מחקר נוסף, שכלל 235 חולי COVID-19 מאושפזים מצא, ש 67.2% מהמטופלים סבלו מחסר ויטמין D, וכי מטופלים אשר סבלו מחסר (רמות נמוכות מ- 30ng/ml) היו בסיכון של פי 1.59 לפתח מחלה קשה (38).

נכון להיום פורסם רק מחקר התערבותי אחד מספרד, אשר בחן את השפעתה של תוספת ויטמין D על חומרת המחלה. בעבודה זו עקבו אחר 76 חולי COVID-19, אשר קבלו העמסה של Calcifediol (מינון אקוויולנטי ל-20,000IU ויטמין D עם אשפוז, ושתי מנות נוספות של 10,000IU במהלך האשפוז). התוצאות הראו ירידה מובהקת בצורך באשפוזים בטיפול נמרץ בקבוצת המחקר 2% ($1/50$) לעומת 50% בקבוצת הביקורת ($13/26$) ($p<0.001$) (39).

ככל הידוע מחקרים התערבותיים נוספים בנושא עתידים להתפרסם, ולהוות בסיס להמלצות טיפוליות.

לסיכום

בסקירה זו הועלו מספר דוגמאות, המבססות את מקומה של תזונה מיטבית ותרומתה לפעילות מערכת החיסון בהתמודדות עם האתגרים העומדים בפניה.

דפוסי אכילה בריאים, הכוללים תזונה עשירה בסיבים תזונתיים, חומצות שומן מסוג אומגה-3, אנטיאוקסידנטים, פוליפנולים, מינרלים כדוגמת אבץ, ויטמינים כדוגמת D ו-C, ושמידה על סטטוס תזונתי תקין. כל אלה יחד בעלי חשיבות גדולה בשמירה על מערכת חיסון פוטנטית ויעילה.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר



פעילות גופנית ומערכת החיסון

ד"ר קרן לין-קונסטנטיני¹ ופרופ' נעמה קונסטנטיני²

¹ בית הספר לבריאות הציבור, הפקולטה לרפואה ומכון סילבן אדמס לספורט, אוניברסיטת תל-אביב

² המרכז לרפואת ספורט ע"ש היידי רוטברג, מרכז רפואי שערי צדק, מסונף לאוניברסיטה העברית, ירושלים

הקשר בין פעילות גופנית לבין מערכת החיסון תואר כבר לפני מאה שנה, אולם עיקר המחקרים הם משלושים השנה האחרונות, בהן פורסמו לא פחות מאשר 5,000 מאמרים מקוריים וסקירות בנושא. האם פעילות גופנית משפרת את תפקוד מערכת החיסון, או שהיא גורם סטרס, אשר מחליש את התנגודת החיסונית, ומגביר נטייה לזיהומים? האם המאמץ הגופני הוא גורם הסטרס, או שגורמי סטרס הנלווים לפעילות גופנית, כמו חסך בשינה, לחץ נפשי וכד' הם אלה אשר משפיעים?

במספר הנייטרופילים, במספר הלימפוציטים (בעיקר Natural killer cells - תאי NK, שיכולים לעלות פי 10 ו-CD 8 T cells העולים פי 2.5), ובמידה מועטה גם במספר המונוציטים (1,2,8,13). המכנה המשותף לכל תת-הקבוצות של הלויקוציטים העוברים פיזור מחדש בעקבות מאמץ הוא שהם: 1. בוגרים יותר ובעלי יכולת ציטוטוקסית מוגברת, 2. בעלי יכולת אדהזיה טובה יותר, 3. בעלי ביטוי גבוה יותר של רצפטורים אדרנגיים (בתא 2) וגלוקוקורטיקואידים (ועל כן הם מגיבים לק"א ולקורטיזול) (14). שלושת מנגנונים אלו מסבירים את השיפור בתגובה האימונית בעקבות פ"ג.

לאחר כ-30-60 דקות מסיום המאמץ חלה ירידה משמעותית (30%-50%) במספר הלימפוציטים, העולה להימשך עד 6 שעות, מה שיכול לגרום לירידה זמנית בפעילות תאי ה-NK (2,13). אולם, ממצאים אלה אינם חד-משמעיים, שכן אחרים הראו עליה בפעילות תאי ה-NK, בין אם המאמץ מתון ובין אם עצים (12).

תופעה אחרת שתוארה בעקבות מאמץ עצים ו/או ממושך היא ירידה בהפרשה של נוגדנים מסוג IgA מהרוק - Salivary IgA (SIgA), הקשורה לפעילות מוגברת של מערכת העצבים הסימפתטית (15,16). לדוגמה, לאחר פעילויות ארוכות (1-3 שעות), נצפתה ירידה ברמות ה-SIgA אשר נמשכה לפחות שעות מספר הפעילות, וחזרה לערכי בסיס לאחר 24 שעות (16-18). הקשר בין השינויים ב-SIgA לשכיחות זיהומים בדרכי הנשימה העליונות (URTI) יתואר בהמשך.

תאוריית "החלון הפתוח" (גרף 3) מתבססת על הממצאים המצביעים על כך, שלאחר פעילות אירובית ממושכת ו/או עצימה ישנה ירידה משמעותית במספר ובתפקוד הלימפוציטים ובהפרשת Salivary IgA, ולכן פרק זמן זה מייצג דיכוי של מערכת החיסון, מה שמשאיר "חלון פתוח" לוירוסים ולפתוגנים אחרים לחדור לגוף יותר בקלות (1,19-24). ההשלכות של תאוריה זו, כמו גם סימני שאלה לגבי עצם קיומה, יידונו בהמשך.

תגובת מערכת החיסון לפעילות גופנית (פ"ג) ניתן לחלק לשתיים - תגובה אקוטית, כלומר לאימון יחיד, ותגובה כרונית, כאשר אימון גופני מתבצע לאורך זמן.

השפעה אקוטית של פעילות גופנית על מערכת החיסון

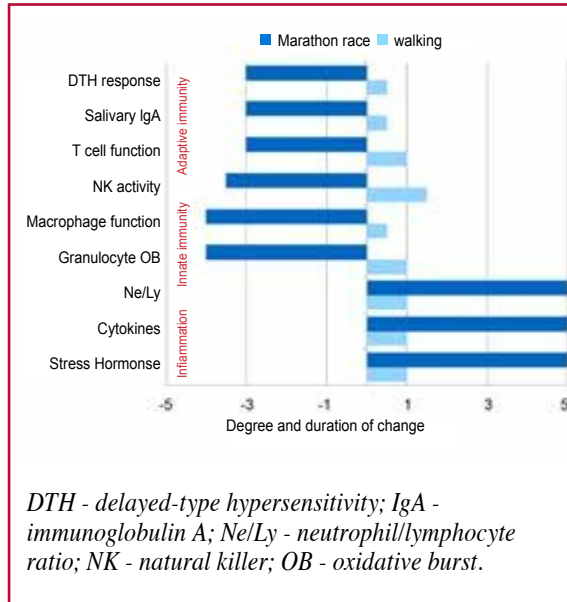
באופן כללי, תגובת מערכת החיסון לפעילות גופנית אקוטית תלויה בעצימות ובמשך הפעילות, כאשר פעילות בעצימות מתונה אינה מביאה לשינויים בולטים במדדי מערכת החיסון, ולעומת זאת, פעילות גופנית מאומצת וממושכת מקושרת עם הפרעה משמעותית בתפקודי תאי מערכת החיסון השונים, ויכולה להימשך שעות רבות עד ימים לאחר סיום המאמץ (1-3) (גרף 1).

מספר הלויקוציטים בדם עולה פי 2-3 לאחר פ"ג דינמית, גם אם קצרה (מספר דקות), לעומת פעילות אירובית ממושכת (0.5-3 שעות), אז מספרם יכול להגיע לפי חמישה מערכי המנוחה. עלייה זו היא זמנית, ובדרך כלל מספר הכדוריות הלבנות חוזר לנורמה תוך 24-6 שעות, כתלות במשך ובעצימות הפעילות ובסוג הכדוריות (2,4-8). העלייה בלויקוציטים בעקבות פ"ג מיוחסת למנגנון מכני - עלייה בתפוקת הלב ובזרימת הדם בזמן האימון, המעלים את כוחות הגזירה המופעלים על דפנות כלי הדם, ועלייה בהפרשת קטכולאמינים (ק"א) וקורטיזול, אשר להם רצפטורים על הכדוריות הלבנות (2,1).

התגובה מורכבת בד"כ משני פיקים (גרף 2): עליה ראשונה וחדה, המתחילה כבר בזמן הפעילות, ונובעת מעליה בק"א ובכוחות הגזירה בכלי הדם, ולאחר סיום הפעילות ישנה עליה נוספת ומושכת בלויקוציטים, שככל הנראה תלויה בהפרשת סיגנלים כמוטקטים וקורטיזול, שהם מצידם קשורים למשך ולעצימות המאמץ (9-11). עיקר העלייה בתאים הלבנים נובעת מעליה



גרף 1: הבדלים בתגובות האקוטיות של מרכיבים שונים של מערכת החיסון לפעילות גופנית עצימה כדוגמת ריצת מרתון (כחול) לעומת 30-45 דק' הליכה (תכלת) (3)



גורמים המשפיעים על התגובה האקוטית

גורמים רבים משפיעים על התגובה האקוטית של מערכת החיסון לפעילות גופנית: עצימות ומשך המאמץ, גיל, מין, היסטוריה רפואית (בעיקר של מחלות וזיהומים), כושר גופני, היכרות עם הפעילות המבוצעת, סביבה, לחץ נפשי, שינה ותזונה. על אף שיש קונסנזוס לגבי חלק מהגורמים (לדוגמה גיל), לגבי אחרים הספרות אינה אחידה, לרוב בגלל שיטות מחקר שונות - החל מאוכלוסיות המחקר, הפעילות הגופנית שבוצעה ותזמון הערכת המדדים. מפתת מגבלת מקום נתייחס רק לשניים מהגורמים.

משך ועצימות המאמץ - באופן כללי, העלייה במספר הלויקוציטים, ובעיקר הנייטרופילים, לאחר פ"ג, מושפעת יותר ממשך הפעילות לעומת העצימות. לדוגמה, מיד לאחר רכיבת אופניים בעצימות מתונה (55% מצריכת חמצן מרבית) של כמעט שלוש שעות, מספר הנייטרופילים גבוה פי שניים מאשר לאחר כ-40 דק' רכיבה בעצימות גבוהה (80% מצריכת חמצן מרבית), ורק לאחר 24 שעות ישנה חזרה לערכי הבסיס בשתי העצימויות (25). לעומת זאת, אותו מחקר הראה שהלימפוציטים בדם מגיבים באופן זהה בפעילות קצרה ועצימה ובפעילות ארוכה ומתונה, כשישנה עליה מיד לאחר הפעילות, ולאחריה ירידה מתחת לערכי הבסיס בזמן ההתאוששות (25).

גיל - עם העלייה בגיל יש הפחתה בעליה של מספר הלויקוציטים כתגובה למאמץ. זאת בשל ירידה בתפוקת הלב (ומכך ירידה בכוחות הגזירה שגורמים לתאי מערכת החיסון להשתחרר לדם), וירידה ברגישות הרצפטורים לק"א. כמו כן נצפתה ירידה בתפקוד תאי ה-T (27,26). התפתחות נוספת המתרחשת עם השנים היא עלייה במדדי הדלקת, תהליך הנמנע חלקית על ידי אימון גופני אירובי במהלך החיים. בנוסף, בקרב מבוגרים, שהיו פעילים גופנית לאורך השנים, התגובה האקוטית של מערכת החיסון לפעילות גופנית זהה לזו של צעירים, לעומת מבוגרים לא מאומנים (28). חשוב לציין שתופעה זו נצפתה רק בקרב גברים (28), ולא בנשים, שאצלן לא הודגם הבדל בין מבוגרות שהתאמנו במהלך חייהן לאלה שלא (29).

השפעת פעילות גופנית כרונית על מערכת החיסון - TRAINING EFFECT

לפעילות גופנית לאורך זמן (אימון) יש השפעה חיובית על מערכת החיסון, ההשפעה במיוחד בגיל המבוגר, ובקרב אנשים עם מחלות כרוניות. מחקר שפורסם השנה, בו נבדקו מדדי מערכת החיסון ומדדים הקשורים לדלקת, הראה שבקרב גברים מבוגרים שהיו פעילים במהלך חייהם, הסטטוס האינפלמטורי היה נמוך יותר מאשר בקרב גברים מבוגרים לא מאומנים (28). אימון גופני בעצימות מתונה מביא לשיפור במנגנוני ההגנה של הריאות. לדוגמה, לאחר 12 שבועות של פ"ג אירובית מתונה בקבוצה של לא מאומנים, נראתה עליה של כפי שניים בריכוז ה-Salivary IgA (30). מאידך, גם כאן, ישנן עדויות לכך, שאצל ספורטאים וחיילים המבצעים אימונים בתדירות, נפח ועצימויות הגבוהות בהרבה מההמלצות המקובלות יש דיווח של מערכת החיסון וסיכון גבוה יותר לזיהומים (31-35). הוכח, כי לאחר תקופת אימונים עצימה וסטרס מתמשך, קיימת ירידה בייצור ובהפרשה של Salivary IgA בעקבות שינויים במערכת ההיפותלמית-היפופיזרית-אדרנלית - ציר ה-HPA (2). בנוסף, לאחר תקופת אימונים, לא נראה שינוי בערכי המנוחה של נייטרופילים, אך מאידך ישנן עדויות לירידה בתגובה האינפלמטורית של מונוציטים לאחר פ"ג בקרב האנשים המאומנים (36,37).

למרות, שאין שינוי בערכי המנוחה ותפקוד הלימפוציטים בקרב ספורטאים, או לאחר תקופת אימון ממושכת, העלייה האקוטית בלימפוציטים לאחר פ"ג משפרת את היכולת החיסונית, ומורידה את רמות מדדי הדלקת. ממצאים אלה מצביעים על אפקט אנטי-דלקתי של פ"ג מתונה לאורך זמן, ולכן הם בעלי חשיבות בעיקר

בקרב אנשים עם השמנה ומחלות כרוניות (39,38,3). לעומת זאת, בעקבות עליה בעומס אימונים ישנה ירידה בתפקוד תאי B ו-T, הקשורה לעליה ברמות הורמוני הסטרס, ולחוסר איזון בין ציטוקינים נוגדי ומעודדי דלקת, כשהתוצאה היא עליה בסיכון למחלות וזיהומים (40-42). שינויים כרוניים במספר ותפקוד ה-NK cells בעקבות אימון גופני שניים במחלוקת, שכן ישנם מחקרים המראים עליה, ירידה או חוסר שינוי בפעילות תאים אלו (1,12,40,44,43).

השלכות קליניות

כאמור לעיל, כושר גופני ופעילות גופנית בעצימות מתונה, ובמשך של עד 45 דקות, מייצגת את התגובה האימונית לחיסונים, ומשפרת את המדדים הדלקתיים והאימוניים במספר מצבי מחלה לרבות סרטן, HIV, מחלות לב וכלי-דם, סוכרת, השמנה ועוד (24-45,48). כמו כן, פ"ג מתונה מפחיתה את השכיחות בזיהומים וירליים בקרב אלו העוסקים בפעילות גופנית חובבנית, וגם בקרב ספורטאים (2). מנגד, חוסר פ"ג והצטברות של רקמת שומן ויסצרלית - גורמים לייצור מוגבר של אדיפוקינים פרו-דלקתיים, ולמצב כרוני של דלקת סיסטמית, וכתוצאה מכך גם לשלל מצבים פתולוגיים כגון תנגודת לאינסולין, טרשת עורקים ועוד (49,50). גורמים אלו מעלים את הסיכון לפתח מחלות כגון סוכרת, תסמונת מטבולית, סרטן, מחלות לבביות ומחלות אחרות. לכן, ולאור הנאמר לעיל, פ"ג באופן סדיר וקבוע, אשר יוצרת סביבה אנטי-דלקתית, גם ללא הורדה במסת השומן הויסצרלי, יכולה להוריד את השכיחות והחומרה של תסמינים ומחלות אלה (49,50).

כפי שצוין, בעוד שפ"ג מתונה משפרת את המערכת החיסונית, פ"ג עצימה וא/או כזו הנמשכת מעל שעתיים, השכיחה בספורטאים ובחיילים, תוארה כקשורה בפגיעה המערכת החיסון המוקדלית

למרות, שאין
שינוי בערכי
המנוחה ותפקוד
הלימפוציטים
בקרב ספורטאים,
או לאחר תקופת
אימון ממושכת,
העלייה האקוטית
בלימפוציטים לאחר
פ"ג משפרת את
היכולת החיסונית,
ומורידה את רמות
מדדי הדלקת.
ממצאים אלה
מצביעים על אפקט
אנטי-דלקתי של
פ"ג מתונה לאורך
זמן, ולכן הם בעלי
חשיבות בעיקר
בקרב אנשים עם
השמנה ומחלות
כרוניות



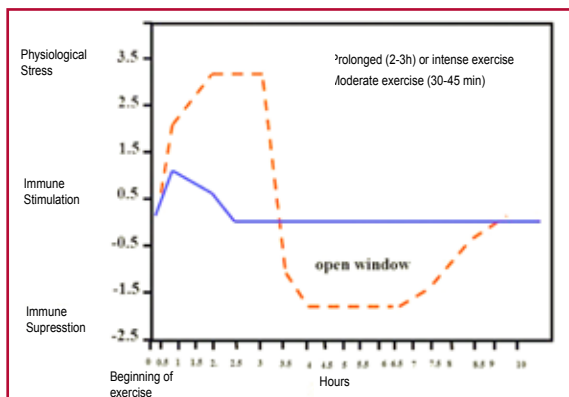


פעילות גופנית, מערכת החיסון ותחלואה ויראלית: פרדיגמה חדשה

בשנתיים האחרונות עלתה לכותרות העיתונות המדעית עמדה חדשה, המערערת על האקסיומה שגורסת שפ"ג עצימה פוגעת במערכת החיסונית, וגורמת לשכיחות יתר של זיהומים. אמירה זו, המובלת ע"י מספר חוקרים מאנגליה (65-63,24,23) טוענת, שהפעילות הגופנית בפני עצמה אינה הגורם לפגיעה במערכת החיסון, וכתוצאה מכך לשכיחות גבוהה של URTI, אלא גורמים סביבתיים אחרים, הנפוצים בקרב ספורטאים, כגון תזונה לא מספקת מבחינת כמות והרכב המקרו והמיקרונוטריינטים, טיסות ממושכות, בעיקר אם מלוות בשנינו אזורי זמן ותנאי אקלים, חסך שינה (מבחינת כמות ואיכות), וסטריס נפשי כולל מתח, חרדה ודכאון. גורמים אלו מאקטבים את הציר ההיפותלמי-היפופיזרי-אדרנלי (HPA), וכך גורמים לעליה בק"א ובקורטיזול המשפיעים מצידם על מערכת החיסון.

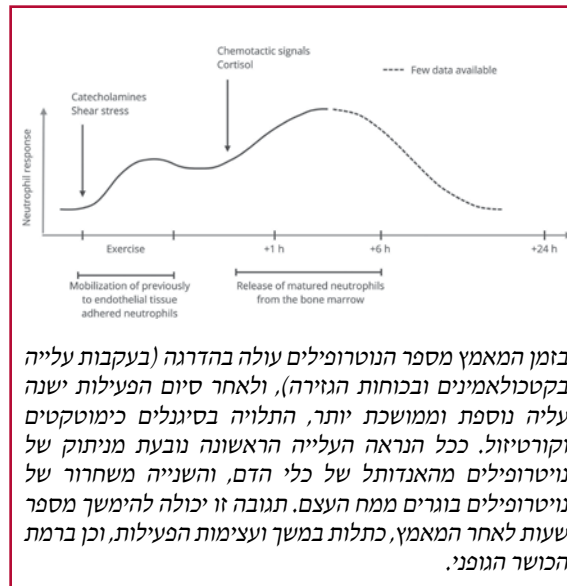
לטענת חוקרים אלו אין מספיק הוכחות שהשינוי במספר ובתפקוד הכדוריות הלבנות הקורה בזמן מאמץ אכן מעיד על דיכוי חיסוני. יתכן שאפילו ההיפך: לדוגמא, אולי אפופטוזיס של תאי T מעוררת התפתחות תאי T נאיבים, תהליך המואץ ע"י הפרשת מיוקינים מהשריר הפעיל. הם מציינים כי במחקרים רבים ואיכותיים לא הודגמה ירידה בנוגדנים מסוג IgA ברוק, ובאותם מחקרים בהם מצאו שינוי ברמת הנוגדנים, לא נלקחו בחשבון גורמים אחרים, היכולים להשפיע על הפרשתם כגון מחזוריות יומית, סטרס נפשי, היגיינת פה וירידה בהפרשת רוק. חוקרים אלו מתנגדים גם לאמירה החד משמעית, כי יש שכיחות מוגברת של זיהומים בדרכי הנשימה העליונות בספורטאים העושים מאמצים קשים. להערכתם חלק גדול מהסימפטומים בדרכי הנשימה העליונות בספורטאים נובעים מבעיות כמו אלרגיה, אסטמה ודלקות לא זיהומיות בריריות, ולא מזיהומים ויראליים. כמו כן, לא ניתן להפריד את המאמץ הגופני מהבדלים גנטיים ומגורמים סביבתיים אחרים כפי שצינו לעיל. בנוסף על כל אלו, יש לקחת בחשבון את הצפיפות הרבה באירועי ספורט גדולים (מצב הדומה לאירועים דתיים גדולים, שם שליש מהמשתתפים דווחו על תחלואה זיהומית), את העובדה שהמחקרים עליהם התבססה התאוריה "הישנה" לא השתמשו באבחנות קליניות

גרף 3: תיאוריית "החלון הפתוח" (Open Window Theory) (66)



פ"ג מתונה, 30-45 דקות, משפרת את התגובה החיסונית (קו כחול) בעוד שפעילות עצימה או ממושכת (2-3 שעות) משפרת בהתחלה אך בהמשך יש תקופה של דיכוי המערכת החיסונית (קו כתום מקווקו).

גרף 2: תגובה בי-פאזית של נוטרופילים לפעילות גופנית (11)



בזמן המאמץ מספר הנוטרופילים עולה בהדרגה (בעקבות עלייה בקטכולאמינים ובכוחות הגזירה), ולאחר סיום הפעילות ישנה עליה נוספת וממושכת יותר, התלויה בסיגנלים כימוטקטים וקורטיזול. ככל הנראה העלייה הראשונה נובעת מניטוק של נוטרופילים מהאנדוהל של כלי הדם, והשנייה משחרור של נוטרופילים בוגרים ממח העצם. תגובה זו יכולה להימשך מספר שעות לאחר המאמץ, כתלות במשך ועצימות הפעילות, וכן ברמת הכושר הגופני.

והתאית, וכרוכה בעליה בסימפטומים של זיהומים בדרכי הנשימה העליונות (URTI) ובפגיעה בתגובה האימונית לחיסונים (3,14,33,51). במילים אחרות מדובר בעקומה בצורת האות J (גרף 4). כך לדוגמא הזרקה של ג'יף הרפס לעכברים מייד לאחר כשלוש שעות של פעילות עצימה גרמה לתמותה גבוהה יותר, לעומת העכברים שבצעו רק 30 דקות, בשל דיכוי של פעילות המקרופגים בראות (52). שני מחקרי מפתח בתחום מלפני כ-30 שנה הראו, שהשכיחות של URTI, על-פי דיווח עצמי, גבוהה יותר בקרב אלו שהשתתפו במרוצי סבולת (מרתון ואולטרה-מרתון) לעומת קבוצת הביקורת (53,54). תופעה זו לא נצפתה לאחר ריצות קצרות יותר (5,10,21 ק"מ) (55). בסקרים שבוצעו במהלך אולימפיאדות חורף וקיץ נמצא, שזיהומים ויראליים, בעיקר URTI, אך גם במערכת העיכול, היו הסיבה השנייה אחרי פציעות לאובדן ימי אימון ותחרות, או לירידה ביכולת הביצוע (56-60). נתונים אפידמיולוגיים ממגוון ענפי ספורט בתחרויות בין-לאומיות מראים, כי 2%-16% מספורטאי העלית סובלים מתחלואה במהלך התחרות, כשדלקות ויראליות בדרכי הנשימה העליונות מהוות 32%-58% מהאבחנות על ידי הצוות הרפואי, וכי, כפי שציין לעיל, אחוז גבוה מרצי מרחקים ארוכים מתלוננים על סימפטומים בדרכי הנשימה העליונות בסיום הריצה (56-60).

מעבר להשפעה השלילית של הפעילות הגופנית העצימה עצמה על המערכת החיסונית המולדת והנרכשת, (גרף 1) הכוללת פגיעה בתפקוד תאי NK ונוטרופילים, תאי B ו-T, ירידה בנוגדנים מסוג IgA, תגובת Skin Delayed-type Hypersensitivity ועוד, נראה שגם לגנטיקה יש חשיבות: כך תוארו מספר וריאציות (פולימורפיזם) של ציטוקינים כגון Interleukin-10 ו-Interferon-γ הקשורים לנטייה לתחלואה. גם השכיחות הגבוהה (22%-50%) של רה-אקטיבציה של וירוס האפשטיין בר (Epstein-Barr Virus) בספורטאים עם נטייה ל URTI, וביטוי של ה-DNA של הוירוס ברוק, קשורה כנראה בירידה במנגנון ההגנה המוקדלי בספורטאים (61,62). מעבר לעובדה, שזיהומים ויראליים משבשים את תוכנית האימונים והתחרויות של הספורטאי, ופוגעים ביכולת הביצוע, הם גם מעלים את השכיחות של מכות חום ואירועי רבדומיולייזיס (תמס שריר) ופרימיורדייטיס (דלקת בקרום ובשריר הלב), מצבים העלולים לגרום לסיבוכים רפואיים חמורים כולל מוות.

בעוד שפ"ג מתונה

משפרת את

המערכת החיסונית,

פ"ג עצימה ו/או

כזו הנמשכת מעל

שעתיים, השכיחה

בספורטאים

ובחיילים, תוארה

כקשורה בפגיעה

המערכת החיסון

המוקדלית והתאית,

וכרוכה בעליה

בסימפטומים של

זיהומים בדרכי

הנשימה העליונות

(URTI) ובפגיעה

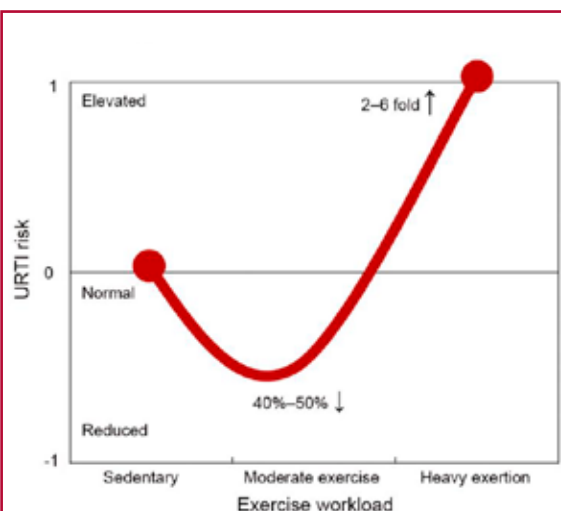
בתגובה האימונית

לחיסונים





גרף 4: מודל ה-J-curve המתאר את יחסי הגומלין בין דרגות עצימות שונות של פעילות גופנית לסיכון לתחלואה מזיהומים בדרכי הנשימה העליונות (3)



גורמים נוספים כגון נסיעות/טיסות, חשיפה לפתוגנים, הפרעות בשינה, סטרס נפשי והרגלי תזונה יכולים גם כן להשפיע על יחסי הגומלין האלו.

או מעבדתיות לאבחון UTRI אלא על דיווח עצמי של סימפטומים, וכן שלא נבדקו סימפטומים לפני ההשתתפות בתחרויות, ולכן קשה להסיק מסקנות חד משמעיות ממחקרים אלה (24).

סיפא

ממספר מחקרים שנערכו לאחרונה במעבדתו של פרופ' יובל דור מהאוניברסיטה העברית עולה, כי מאמצים אינטנסיביים, ובעיקר ריצות, גורמים לעלייה מרשימה (עד פי 10) ברמת ה DNA החופשי (Cell Free DNA) בדם. מבדיקת המתילציה של ה DNA המשתחררים לדם (על מנת לזהות את מקור התאים מהם הגיעו) עולה, כי עיקר העלייה נובעת מפירוק מסיבי של נויטרופילים בוגרים. המשמעות של הרס מוגבר זה של תאי דם לבנים אינה ברורה. יתכן שזו תגובה חיובית, המהווה חלק ממנגנון ההגנה לסטרס הפיזיולוגי הנגרם מהמאמץ, (ראו לעיל ההשערה שאפופטוזיס של תאים בוגרים בעקבות מאמץ מעודד יצירת תאים צעירים "פעילים"). אפשרות אחרת היא, שחלק מה DNA המשוחרר משקף "נטוויס" - מנגנון הגנה מפני זיהומים. מצד שני, יתכן שהעלייה ב DNA החופשי היא ביטוי של הפגיעה במערכת החיסון שאנו רואים בעקבות מאמץ עצים, ומהווה חלק מהדיכוי האימוני.

לסיכום

למרות שפורסמו מעל 5,000 מאמרים מקוריים ומאמרי סקירה בנושא פ"ג ומערכת החיסון מאז שנות ה-90, עדיין רב הנסתר על הנגלה, וקיים ויכוח אם פעילות גופנית עצימה היא הגורם לפגיעה במערכת החיסון ולנטייה מוגברת לזיהומים, או שמדובר בשילוב של גורמי סטרס אחרים כגון חסך בתזונה, בשינה ועוד. בפרק זה לא נגענו בהיבטים התזונתיים הקשורים במערכת החיסון בספורטאים, ואם ישנם תוספים היכולים להפחית את הפגיעה ולמנוע תחלואה בכלל ו-URTI בפרט, סיפור היכול למלא כמה חוברות של עיתון זה...

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

נתונים

אפידמיולוגיים

ממגוון ענפי

ספורט בתחרויות

בינלאומיות

מראים, כי 2%-16%

מספורטאי העלית

סובלים מתחלואה

במהלך התחרות,

כשדלקות ויראליות

בדרכי הנשימה

העליונות מהוות

58%-32%

מהאבחנות על ידי

הצוות הרפואי



מיקרוביום המעי ומערכת החיסון

ד"ר נתנאל אביב כהן

היחידה למחלות מעי דלקתיות, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי על שם סוראסקי תל-אביב

מחקרים רבים הראו, שהפרעות באיזון בין מרכיבי המיקרוביום קשורות במחלות מערכת העיכול. בנוסף, נמצא קשר בין שיבוש האיזון במיקרוביום גם עם מצבים נוספים, מחוץ למערכת העיכול. מכנה משותף לכל המצבים הללו הינו ויסות לקוי (דיסרגולציה) של מערכת החיסון האנושית. אכן, למיקרוביום תפקיד מפתח בהתפתחות ומודולציה של תגובות מערכת החיסון.

בהיבטים המרכזיים בהתפתחות המיקרוביום, וכיצד התפתחות זו חשובה לעיצוב מערכת החיסון בגוף האדם. קצרה היריעה מלתאר ולהסביר את הנושא המורכב הזה כולו, ולכן נתמקד בהיבטים החשובים והמרכזיים ביותר.

ההתפתחות המוקדמת של המיקרוביום

החשיפה הראשונית למיקרובים מתרחשת ברחם (20,21), וממשיכה וגדלה לאחר הלידה. מספר גורמים משפיעים ומעצבים את המיקרוביום בתינוקות, והם קשורים למעבר המיקרוביום האימהי. עיקר המעבר מתרחש בלידה, אז מתרחשת הקולוניזציה העיקרית בנולד. היילוד נחשף למיקרוביוטה של הוגינה, המעי והעור של האם. לכן, אופן הלידה - וגילית לעומת ניתוח קיסרי - משפיע מאד על המיקרוביום. לילודים שנולדו בעזרת ניתוח קיסרי, אין את החיידקים של המיקרוביום הוגינה, כמו *Lactobacillus*, *Prevotella* and *Sneathia* spp (22) ובמקום עוברים קולוניזציה של חיידקי עור, כמו *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* spp (22). לילודים אלו יש קולוניזציה מאוחרת ב-*Bacteroides* and *Bifidobacterium* spp (23,24) ורמות גבוהות יותר של *Clostridioides difficile* (25). ניתן להבחין בהבדלים אלו עד 7 שנים מהלידה (26).

מעבר לאופן הלידה, חשיפה לאנטיביוטיקה והזנה בתרכובת מזון לתינוקות (תחליפי חלב אם) גם משפיעות על עיצוב המיקרוביום. תזונה בתמ"ל, גם בכמויות קטנות, נמצאה קשורה בעלייה של *C. difficile* (27), *Bacteroides fragilis* ו-*E. coli* (28,27) ורמות

המיקרוביום האנושי מורכב ממגוון אורגניזמים, הכוללים חיידקים, נגיפים ופטריית, המכסים את כל החלקים בגופנו הבאים במגע עם הסביבה. המיקרוביום קיים באף, פה, ריאות, עור, קיבה, איברי המין וכמובן במעי. המיקרוביום וגוף האדם מתקיימים בסימביוזה, והמחקר הרב בנושא מהשנים האחרונות מעיד על הקשר ההדוק שלה עם בריאות וחולי.

המיקרוביום מכיל מגוון רב של אורגניזמים, ומורכב ממעל 100 טריליון אורגניזמים מיקרוסקופיים (1). למעשה, המיקרוביום נחשב לאחת מאוכלוסיות האורגניזמים הצפופות ביותר, עם מעל 3 מיליון גנים שונים בסך הכל, בהשוואה ל-23,000 גנים בלבד בגנום האנושי (2,3). כתוצאה מכך, המיקרוביום מייצר אלפי מטבוליטים שונים במעי, החשובים ליצירת המערכת הסימביוטית עם גוף האדם, ולשיווי המשקל העדין ביניהם (הומאוסטאזיס). טכנולוגיות חדשות לריצוף גנטי, *rapid throughput 16S rRNA gene sequencing*, ואנליזה של המידע המתקבל מהן, מאפשרות זיהוי וכימות של מרכיבי המיקרוביום. כך ניתן לחקור את הקשר בין המיקרוביום למצבי בריאות וחולי שונים (4,5).

מחקרים רבים הראו, שהפרעות באיזון בין מרכיבי המיקרוביום קשורות במחלות מערכת העיכול כמו תסמונת המעי הרגיש (6), מחלות מעי דלקתיות (7-9), צליאק (10) וסרטן המעי הגס (11). בנוסף, נמצא קשר בין שיבוש האיזון במיקרוביום גם עם מצבים נוספים, מחוץ למערכת העיכול, כמו השמנה וסוכרת (12,13), מחלות מערכת העצבים המרכזית (14,15), מחלות מתווכות מערכת החיסון כמו פסוריאזיס (16), זאבת (Systemic Lupus Erythematosus) (17), דלקת מפרקים שגרנית (Rheumatoid arthritis) (18) ועוד.

מכנה משותף לכל המצבים הללו הינו ויסות לקוי (דיסרגולציה) של מערכת החיסון האנושית. למיקרוביום תפקיד מפתח בהתפתחות ומודולציה של תגובות מערכת החיסון (19). במאמר זה, נדון





עיקר המעבר
מתרחש בלידה,
אז מתרחשת
הקולוניזציה
העיקרית בנולד.
היילוד נחשף
למיקרוביוטה של
הוגינה, המעי והעור
של האם. לכן, אופן
הלידה - וגנילית
לעומת ניתוח קיסרי
- משפיע מאד
על המיקרוביום.
לילודים שנולדו
בעזרת ניתוח קיסרי,
אין את החיידקים
של המיקרוביום
הוגינלי

החיסון התאית אפשרית בחלון הזדמנויות קצר טווח במהלך החיים המוקדמים, שלאחריו לא ניתן להגיע להתפתחות תקינה של מערכת החיסון במערכת העיכול בגיל הבוגר. מכאן ניתן להסיק כי קיימות אפשרויות תאורטיות מוגבלות בזמן להשפיע על מיקרוביום המעי, ולמנוע מחלות אימוניות הקשורות בו.

המיקרוביום ומערכת החיסון באדם הבריא

מחסום מבני

למערכת החיסון מרכיב מולד ומרכיב נרכש. היא יכולה להתאים עצמה ולהגן על הגוף ממגוון פתוגנים. כך מתאפשר לגוף לשמור על איזון, הומאוסטזיס, ועל תפקוד תקין של רקמות החשופות באופן תמידי למיקרובים (45). חלק משמעותי ממערכת החיסון אחראי על איזון וויסות התגובות של מרכיבי מערכת החיסון באמצעים פיזיים ואימונולוגיים. אלו כוללים יצירת מחסום פיזי, אשר מגן על הגוף מפני הסביבה כמו יצור ריר, תאי האפיתל, IgA המופרש לחלל המעי, פפטידים אנטי-מיקרוביאליים ותאי מערכת החיסון (46). כל אלו מונעים את המגע, את ההצמדות (adhesion) והטרנסלוקציה (נדידה) של מרכיבי המיקרובים אל תוך הגוף, ומשפיעים על ביטוי הגנים של החיידקים הקומונסלים. התוצאה היא פירוק אנזימטי של דופן החיידק, ייצור ציטוקינים ושפעול תגובות חיסוניות מתאימות (47-50).

המיקרוביום ומערכת החיסון המולדת

הקשר למיקרוביום חשוב לתפקוד מערכת החיסון המולדת (Innate immunity) - במעי ובגוף כולו. הוא קשור בהתפתחות תאים מציגי אנטיגן - Antigen presenting cells (APC), נייטרופילים ותאי מערכת החיסון המולדת אחרים. ה-APC התפתחו יחד עם המיקרוביום באופן המאפשר איזון בין הגנה מזיהומים לקיום סבילות (tolerance) לחשיפה למיקרוביום הרגיל. לדוגמא, תאים דנדריטיים מה-Peyer's patches - מייצרים רמה גבוהה יותר של IL10, שהוא אינטרלוקין

נמוכות של Bifidobacteria (29). טיפול באנטיביוטיקה נמצא קשור בירידה במגוון החיידקים הקיים (diversity) וברמות Lactobacilli and Bifidobacteria (32,31).

עד גיל שלוש, ניתן לראות רמת שונות (variability) גבוהה במיקרוביום האנושי, ולאחר מכן, הוא מתייצב על הרכב הדומה למיקרוביום במבוגרים (34,33). באותו אופן, מערכת החיסון של הילדים אינה מפותחת דיה, כפי שניתן לראות במקרי קיצון כמו אנטרוקוליטיס נמקית (Necrotizing enterocolitis) (35) ורגישות לזיהומים שונים (36). לכן אחת מהסברות הנפוצות כעת היא, שהאינטראקציה בין מיקרוביום שונה בגיל צעיר גורם לרגישות למחלות בהמשך החיים, כדוגמת אסתמה ומחלות מעי דלקתיות (38,37).

מחקרים, שבוצעו בעיקר על עכברים נטולי חיידקים [germ free mice (GF)], מדגישים את החשיבות של המיקרוביום בגיל הצעיר להתפתחות התקינה של מערכת החיסון. עכברי GF, הינם נטולי מיקרוביום, ובהשוואה לעכברים בריאים, ניתן למצוא בהם הבדלים במערכת החיסון. לעכברי GF יש כמות פחותה של תאי דם לבנים ותפקודם ירוד (39). לעכברים אלו מיעוט תאי T helper type 1 (Th1), המשחקים תפקיד בתגובות חיסון מתווכות תאים ודלקת תלויות פנוציטוזה, החשובים להגנה ממוזהמים תוך-תאיים (41,40). חשיפת עכברי GF למיקרוביום יכולה להחזיר את התפקוד של ה-Th1. לדוגמא, Listeria monocytogenes מקדם תפקוד Th1 על ידי ייצור אינטרלוקין 12 (IL12) על ידי מאקרופאגים. ציטוקין זה מעודד שגשוג תאי T (42). במקביל לבעיה בתפקוד Th1, בעכברי GF ניתן למצוא גם ירידה בכמות תאי T helper 17 (Th17). תאי Th17 הם תאים מעודדי דלקת בדרך כלל, אולם הם חשובים גם להגנה מפתוגנים חוץ-תאיים וממחלות אוטואימוניות (41,40). מהמחקר בעכברים אנחנו למדים, שתפקיד המיקרוביום אינו מוגבל למעי. הטחול וקשריות הלמפה של עכברי GF חסרים אזורי למפוציטים (lymphocyte zones) תקינים (43). עובדות אלו יכולות להסביר את הקשר בין המיקרוביום למחלות רבות אחרות שאינן מוגבלות למעי. למרבה הצער, נראה שחשיפה מאוחרת למיקרוביום תקין לא מתקנת את כל ההפרעות שנוצרות כאשר החשיפה הראשונית למיקרוביום אינה תקינה. בעכברי GF, האפשרות לשיקום מערכת





מחלות אוטואימוניות ומחלות המתווכות ע"י מערכת החיסון. בתקופה האחרונה מצטברות יותר ויותר עדויות על כך שדיסביוזיס קשור במחלות מעי, וכן במחלות מחוץ למעי. אחת המחלות הבולטות בהקשר זה היא מחלת המעי הדלקתית (Inflammatory bowel disease IBD) אשר סבורים כי התפתחותה קשורה בהפרעה באינטראקציה בין המיקרוביום למערכת החיסון. מחקרים רבים הראו הרכב מיקרוביום שונה בחולי IBD, המאופיין בהפחתה בחיידקי Firmicutes ו-Bacteroides, עם עליה ב-proteobacteria (76,75). עדות נוספת לקשר בין חיידקים מסוימים להתפתחות מחלת IBD עולה במחקר אשר הראה כי ירידה ב-Faecalibacterium prausnitzii קשורה בסיכוי מוגבר להישנות לאחר ניתוח במחלת קרוהן (Crohn's disease CD) (9). כמו כן, במודל קוליטיס בעכברים, מתן פומי של F. prausnitzii הוביל לירידה משמעותית בחומרת הקוליטיס, וכן לתיקון ההפרעה במאזן המיקרוביום (9). נראה כי הפרשתם של מטבוליטים, החוסמים את שפעול NF- κ B ואת ייצור IL-8, מעודדת השפעות אלו (9). עדות נוספת ניתן למצוא במחקרים אשר הראו כי B. fragilis, B. thetaiotaomicron ושרשראות חומצות שומן קצרות (short chain fatty acids SCFAs) יכולים להקל על מחלת הקוליטיס במגנונים שונים, הכוללים יצור IL10 האנטי-דלקתי ועידוד הפעילות של ה-Peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR- γ) (80-77). בנוסף, כפי שהוזכר, ה-Clostridium מעודד את הפעילות האנטי-דלקתית של תאי Treg, ובהתאמה, חשיפה אליו משרה ירידה בקוליטיס המושרה על ידי Dextran sodium sulfate (DSS) בעכברים (64).

מעבר למחלות מערכת העיכול, שינויים במיקרוביום הוכחו כקשורים גם במחלות אוטואימוניות סיסטמיות. Rheumatoid arthritis היא דוגמה לכך. במודל עכברי Spontaneous arthritis mouse, נצפתה ירידה בדלקת מפרקים בקרב עכברי GF, וחשיפת מעי העכברים לזן מסוים של חיידקי מעי גרמה להתלקחות של דלקת מפרקים (81). דוגמה מעניינת לכך שמיקרוביום המעי עשוי להיות גורם מגן במחלות, ניתן לראות בסוכרת מסוג 1, כאשר במודל עכברים לא-שמנים סוכרתיים, עכברים שהם GF הראו עלייה בשכיחות סוכרת מסוג 1 (82). ממצא זה עולה בקנה אחד עם העובדה, כי סוכרת מסוג 1 שכיחה יותר במדינות בהן שמירת ההיגיינה קפדנית יותר (83). כמו כן, בחולי פסוריאזיס ניתן לראות תבניות אופייניות במיקרוביום המעי, עם עליה מובהקת ב-Firmicutes וב-Actinobacteria, ועלייה במסלולים מטבולים של ליפופוליסכרידים (lipopolysaccharide) (metabolic pathways) בהשוואה לביקורת תואמת (16).

לסיכום

מאמר סקירה זה מדגיש את ההשפעות הנרחבות של מיקרוביום המעי על מרכיבים שונים במערכת החיסון. השפעה זו אינה מוגבלת למערכת העיכול בלבד, אלא משפיעה על התפתחות ותפקוד מרכיבים סיסטמיים במערכת החיסון גם כן. האפשרות לבצע מניפולציה של מיקרוביום המעי כחלק מטיפול במחלות רבות, הוא נושא למחקר רב כעת. אכן, השתלת חיידקי צואה (Fecal microbial transplantation FMT) הוכחה כמזלזלת בטיפול בזיהום ב-Clostridioides difficile (84), מעוררת תקוות בטיפול ב-IBD (85), ובעלת פוטנציאל בטיפול במחלות מעבר למערכת העיכול גם כן (86). ניתן לקוות כי מניפולציה של מיקרוביום המעי בשלבים שונים של החיים תוכל להשפיע על התפתחות מערכת החיסון (טרם הלידה, במהלך הלידה, בינקות, בילדות, ואף בבגרות) על מנת למנוע מחלות מסוימות או לטפל בכאלו אשר כבר התפתחו.

המאמר, כולל רשימת המקורות, מופיע באתר מכון תנובה למחקר

אנטי-דלקתי, לעומת תאים דנדריטיים מהטחול (51). בנוסף, מאקרופאגים שמקורם במעי לא מייצרים ציטוקינים פרו-דלקתיים בתגובה לגירוי חיידקי כמו TLR-like receptor ligands (TLR) (52). המיקרוביום משפיע גם על APC מחוץ למעי. ATP חיידקי, דרך שפעול תאים דנדריטיים, מוביל להתמיינות של Th17 (53). כמו כן, בחיזורים שהם GF יש פחות מאקרופאגים סיסטמיים (54), ובעכברי GF תפקוד המאקרופאגים פגום - כמוטקסיס, פאגוציטוזה ויכולות בקטריצידיה אחרות ירודות (55) כמו גם רמות המרקרים לשפעול ה-2 major histocompatibility complex class II (56). למיקרוביום יש השפעה סיסטמית על הרגולציה של נוטרופילים. עכברי GF הם נוטרופנים, ולנוטרופילים שלהם הפרעה בפגוציטוזה, ובייצור superoxide anion ו-nitric oxide (58,57). תכונות אלו חשובות לתפקוד הבקטריצידי של הנוטרופילים. חשיפת הנוטרופילים ממח העצם ישירות לפפטידוגליקאן שמקורו בחיידקי המיקרוביום, חזיק את הפעילות הבקטריצידיה שלהם (59). התפתחות של תאים אחרים ממערכת החיסון המולדת כמו תאי NK (Natural killer) ותאי מאסט קשורה גם היא למיקרוביום (61,60).

המיקרוביום ומערכת החיסון הנרכשת

כפי שתואר לעיל, המיקרוביום משחק תפקיד חיוני בהתפתחות תתי סוגים של תאי Th1, Th2, Th17: CD4+ T ותאי Treg. בעכברי GF קיים חוסר איוון ביחס Th1/Th2 לטובת Th2. בנוסף, מספר מאמרים קשרו בין דיסביוזיס - הפרעה באיוון מיקרוביום המעי - לבין מחלות אטופיות כדוגמת אסתמה ואקזמה (62,43,37). כמו כן, סוגים מסוימים של חיידקים, כגון Bacteroides fragilis הוכחו כמעודדים התפתחות מערכתית של תגובת Th1 בעזרת polysaccharide A שלהם (43). תאי Treg חשובים בוויסות תגובת מערכת החיסון ע"י דיכוי תאים חיסוניים אחרים, ובכך מסייעים למניעת מחלות אוטואימוניות (63). לאחרונה פורסם, כי המיקרוביום משפיע על התפתחות תאי Treg. חיידקי B. fragilis מאותתים לתאי Treg לדכא את התגובה הפרו-דלקתית של Th17 (65). תאי Treg של המעי מזהים חיידקי מעי בעזרת מערך קולטני תאי T הייחודי להם (66). חיידקי המעי הוכחו כבעלי חשיבות לנוכחותם ותפקודם של תאי T CD8+, לרבות יכולתם לווסת את תפקוד מערכת החיסון הפריפרית, כמו marginal zone B cells, plasmacytoid Dendritic cells ותאי NK (70-67). מכל האמור לעיל ניתן להבין, כי הפרעה באינטראקציה בין מיקרוביום המעי ותאי T יכולה לגרום למצב פרו-דלקתי במערכת העיכול ומעבר לה.

מיקרוביום המעי משפיע גם כן על הבשלת תאי B וייצור אימונוגלובולינים (Ig). תאי B של מערכת העיכול נמצאים בעיקר ב-Peyer's patches, ומהווים בעיקרם תאי פלסמה המפרישים IgA 40. בעכברי GF ניתן לזהות ירידה בכמות תאי הפלסמה וברמת IgA-71). בטחול שמגיע מעכברי GF, ניתן לראות פחות מרכזי נבט, שם מתרחשת התמיינות והבשלה של תאי B, וגודלם קטן יותר (72). בהתאם, רמות IgG בסרום נמוכות משמעותית בעכברי GF (73). למרבה העניין, ניתן לזהות רמה גבוהה של IgE, אימונוגלובולינים הקשורים במצבים אלרגיים, במערכת העיכול ומעבר לה, וזאת במקביל לנטייה המוגברת לתגובת Th2 בעכברי GF (74).

האינטראקציה בין המיקרוביום לבין מערכת החיסון במצבי מחלה

מאחר וקיים מגוון רב של אינטראקציות, והשפעות בין המיקרוביום והיבטים נרחבים במערכת החיסון האנושית, ידוע לנו כיום כי הפרעה במערכת היחסים הסימביוטית הזו נמצאה קשורה להתפתחות

מעבר למחלות מערכת העיכול, שינויים במיקרוביום הוכחו כקשורים גם במחלות אוטואימוניות סיסטמיות. דוגמה מעניינת לכך שמיקרוביום המעי עשוי להיות גורם מגן במחלות, ניתן לראות בסוכרת מסוג 1, כאשר במודל עכברים לא-שמנים סוכרתיים, עכברים שהם GF הראו עלייה בשכיחות סוכרת מסוג 1



מיכל בת 43, נשואה + 3 ילדים, אשת חינוך במקצועה. משקל: 87 ק"ג, גובה: 155 ס"מ, BMI 36.
מזה שנים סובלת מדלקת פרקים ופסוריאזיס. הטיפול התרופתי שקיבלה כלל במשך השנים שימוש ממושך בסטרואידים, מה שתורם לעלייה ניכרת במשקלה, בשילוב 3 ההריונות שעברה.
לאורך השנים ניסתה דיאטות שונות, שעליהן קראה באינטרנט או שמעה ממכרים, שאמורות היו להביא לשיפור במצב הדלקת והפסוריאזיס, אך ברוב המקרים התקשתה להתמיד בתהליך לאורך זמן.
כעת הגיעה אלי למרפאה לאחר הדיאטה האחרונה שניסתה, אשר כללה הגבלות חמורות, בהן הימנעות ממצליבים, גלוטן, מוצרי חלב ועוד. הגבלות בהן שוב התקשתה להתמיד.
היא מציינת כי חשה עייפות ניכרת, וכי יש ימים בהם מתקשה לעמוד על הרגליים מרוב כאבים, אך יחד עם זאת ממשיכה להתפתות ולאכול מאכלים שחשה שאינם מיטיבים עם מצבה.
בנוסף מיכל מתארת לחץ גדול מצד המשפחה, שמנסה לדרבן אותה לטפל במצבה ולרדת במשקל, לחץ שלעיתים מכביד עליה, ומגביר עוד יותר את תחושת התסכול שמרגישה.
לדבריה הפעם הגיעה לדיאטנית כי מבינה שצריכה עזרה מקצועית, והיא סומכת עליו שאתן לה פתרון שיעזור לה במהרה לרדת במשקל ולשפר את מצבה הבריאותי.
מה מוביל לכך שהמטופלת מתקשה להתמיד בתהליך שינוי תזונתי לאורך זמן?
איך אפשר לעזור למיכל?

תגובה למקרה: אילן זילברשטיין, עובד סוציאלי בכיר,

מכון גרין לפסיכולוגיה מתקדמת

ראשית לכל, יש לברך על עצם הפניה. מהתיאור המובא בפנינו, בשאלתה של הפונה עולה כי מדובר באישה הלכודה במעגל מתמשך, החוזר על עצמו, מבלי יכולת לשנות באמת את מצבה. יותר מכך, מתקבל הרושם כי עצם הלחץ להביא לשינוי במצבה, והאופן בו הדבר מתבצע, מביא אף להחמרה במצב: לעליות חוזרות במשקל, תסכול, ויתכן אף להחמרה של המצב הבריאותי ממנו היא סובלת מלכתחילה. במקרה כזה אין לנו שום סיבה להניח כי הניסיון הבא לעשות דיאטה עליה שמעה, או חברים המליצו וכו', תביא לתוצאה יותר טובה, ככל הנראה בלי תלות בסוג הטקטיקה התזונתית בה תבחר. במקרה זה טוב וחשוב לשנות את הדינמיקה הבין-סובייקטיבית, ולפנות לאחר משמעות, במקרה זה דיאטנית, שיכול לשנות את הדינמיקה אל מול הבעיה המוצגת.

מה שבוטל בפניה הוא המעורבות, ואף הלחץ, מצד הסביבה הקרובה של מיכל. מדובר באישה בת 43, עם ל-3, אשר הקשיים הבריאותיים מהם היא סובלת ודאי מקשים עליה בצורה משמעותית בתפקוד היומיומי האינטנסיבי הנדרש ממנה. על רקע זה ניתן להבין את הלחץ של המשפחה. בהחלט יתכן כי לחץ זה, שאומנם מדרבן אותה לנסות דיאטות, וכעת לפנות לעזרה מקצועית, הוא גם חלק מהקושי אותה מנסחת השואלת, לגבי הסיבות לחוסר ההתמדה.

מדוע? השואלת משתמשת במילה תסכול, וזה וודאי רלוונטי. המקרה המשלב קושי גופני וטיפול תרופתי, לצד הרצון הכללי לרדת במשקל, הוא מקרה מורכב אובייקטיבית. הניסיונות והכשלונות החוזרים, בוודאי לא משפרים את סיכויי ההצלחה, ואת היכולת להתמיד בתהליך. מעבר לכך, ברמה הפסיכולוגית ניתן לדבר על רגש אשמה, אשר בטרמינולוגיה הפרוידיאנית נהוג לייחסו למה שמכונה, ה"סופר אגו" (האני העליון).

פרויד במודל המאוחר יותר שלו על המבנה הנפשי מציע חלוקה בין 3 רשויות: 1. האיד (הסתמי), הרשות של הדחפים האנושיים, ששואפים לסיפוק, בלי להתייחס למגבלות המציאות, הקרוב יותר גם לגופני.

2. ה"אני", הרשות של הכוונה המודעת והפנמת דרישות המציאות.

3. הסופר אגו, הרשות ה"מפקחת" על האני, שואבת אנרגיה נפשית דחפית מהאיד, ומנצלת אותו להעניש את האני הסורר - שהעונש הוא רגש אשמה. כיצד ניישם מודל מורכב זה במקרה הנ"ל? הטענה של איש הטיפול בגישה דינאמית תהיה, כי ניתן לשער מעורבות של גורם נוסף מעבר לקושי האובייקטיבי להתמיד בדיאטה. הנחת העבודה היא, כי במקרה של מיכל נושא האכילה הוטען במשמעות נפשית עמוקה. הצורך לרזות הוא הרצון המודע והרציונאלי של ה"אני". האני "מותקף" מצד תביעות ה"איד" (הדחף), הדחף

לאכול, במקרה זה, אך גם מצד ה"סופר אגו" הקושר את הסיפוק עם אשמה. כאשר פועלים בהתאם למה שנחוה כציווי של האחר או אילוץ ("חייבת לטפל בעצמך"), באופן מבני יופיעו רגעי משבר, ואלו יהיו מלווים באשמה. עצם הקושי בהתמדה בדיאטה, יוביל לתחושות אשמה וגיוני עצמי. במקביל, כל תחושה אישית שלילית, ירידה בתחושת הזהות העצמית החיובית, האשמה עצמית יומיומית, מה שקורה לכולנו באופן נורמטיבי מידי פעם, יכול להתבטא בקושי להתמיד בציווי לדיאטה. לדוגמה - קושי מול אחד הילדים יכול להוביל לשבירת הדיאטה, ומכאן לאשמה. אם כך נוצר מעגל של אשמה סביב נושא האוכל, מה שבסופו של דבר יתכן בהחלט ויוביל אל ויתור נוסף על התוכנית התזונתית. במקרים אלה הרבה פעמים יכול להופיע אף סימפטום נפשי מובהק יותר - דיכאון. מדוע? כיוון שקיימת הזדהות יתר עם האוכל כאובייקט: "אם אני מתקשה להתמיד בתוכנית הדיאטה - אני לא שווה כלום כאדם". במקרים מסוימים זה יכול להיות מדרון חלקלק, וזו הסכנה לעיתים בלחץ בנושאים שכמו מנוגדים לדחף המניע את הסובייקט.

מה ניתן לעשות?

במידה וזוהי הפעם הראשונה בה מתרחשת פניה אל אשת מקצוע, הפרוגנוזה טובה יותר. עצם הפניה היא משמעותית, בעיקר במידה בה תיבנה מערכת יחסים מקצועית משמעותית ומבוססת אמון. אם זוהי פניה ראשונה קל יותר לגבש גישה של "דף חדש", ולהשתחרר חלקית מהתסכול שכבר נצבר.

יש לנצל את אותו קשר טיפולי חיובי ומיטיב כדי לשנות את הדינמיקה הבין אישית בה נתונה מיכל. הקשר עם הדיאטנית יכול להפחית את עוצמת ההשפעה של בני המשפחה והלחץ שלהם - שבהכרח אינו מועיל. המטפלת הופכת ל"פרטנר" הישיר בנושא זה, מה שמאפשר שינוי גם בעמדה של המטופלת. הצגת ידע אובייקטיבי מבוסס, גישה חיובית ואופטימית, ולווי ותמיכה לכל אורך הדרך, יכולים לעשות את ההבדל, ולעזור להתמודד עם הדפוס שנוצר.

יש לבסס את האמון של מיכל גם בסוג הדיאטה אותה תבחר הדיאטנית, ובהגבלות שיתכן מאוד שמצבה הרפואי יחייבו. לפני התחלת מימוש התפריט יש לוודא כי יש הפנמה מלאה של הרציונל, היעדים, לוחות הזמנים וכו'. מן הסתם - דיאטה שלא תחוה כהימנעות מתמדת, סיכוייה טובים יותר, בוודאי במקרה זה.

אולם ראשית, יש לוודא כי הפניה לדיאטנית היא פנייה אותנטית של מיכל עצמה, ולא ביטוי של לחץ סביבתי. לעיתים זה כשלעצמו דורש עבודה רבה, בשלב יצירת הקשר ואחריו. מומלץ לנהל שיחות משמעותיות, לא טכניות או רק סביב האכילה, לברר באופן אמפטי על הקשיים בניסיונות הקודמים ועל סיבת הפניה החוזרת דווקא ברגע זה, עד שהפונה תצליח לנסח בעצמה את הסיבה לפנייתה כפנייה שלה עצמה, המונעת מרצונה החופשי.



Review



מגזין מכון תנובה לחקר

בפעם הבאה ניפגש על המסך!

מתוך דאגה לסביבה ולמען שיפור הזמירות, אנו שמחים לעדכן כי מגזין **Review** יופץ בפורמט דיגיטלי ישירות למייל ולא בדואר הרגיל. רוצים להמשיך לקבל אותו בפורמט דיגיטלי? - שלחו מייל ל:

health@tnuva.co.il

כתבו בשורת הנושא מאשר/ת דיוור **Review** והגיליון הבא יישלח אליכם למייל.

כל הגליונות הקודמים עומדים לרשותכם באתר שלנו
www.tnuva-research.co.il
קריאה מהנה

