



Мястото на полибактериалните имуностимулатори в медицинската практика

Акаг. Боздан Петрунов, проф. Пламен Ненков, проф. Рахамин Шекерджийски

Национален център по заразни и паразитни болести

Имуностимулаторите започнаха да предизвикват много голям интерес в медицинските среди през последните години и бяха проведени най-разнообразни експериментални и клинични проучвания върху тази нова категория биологични активни вещества.^{1, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25}

Имуностимулаторите са продукти от природен или синтетичен произход, резултат от развитието на съвременната биотехнология, с най-различни химични характеристики и механизми на действие. Те:

- ✦ активират различните елементи и механизми на имунната система;
- ✦ засилват естествената резистентност на организма към различни бактериални и вирусни инфекции и подпомагат лечението на други патогенетично свързани заболявания, каквито са злокачествените, СПИН, ТОРС, птичи грип, свински грип и др.

Имуностимулаторите създават основата за активно и успешно развитие и внедряване в ежедневната клинична практика на неспецифичната имуно-терапия и неспецифичната имунопрофилактика чрез стимулиране на:

- ✦ фагоцитозата;
- ✦ пропердиновата и комплементната система;
- ✦ синтеза на секреторните IgA антители;
- ✦ синтеза на α - и γ -интерферон;
- ✦ Т- и В-клетъчните лимфоцитни популации;
- ✦ синтеза на специфични антители и цитокини;
- ✦ синтеза на белодробен сурфактант.

Какво определя големият интерес на клиницистите за широкото използване на имуностимулаторите – особено в контрола на инфекциозните и злокачествените заболявания:

- ✦ нарастващата мултирезистентност на бактериите към антибиотици;
- ✦ често срещаните алергични реакции към из-

ползваните антибиотици и химиотерапевтици;

- ✦ доказаният имуносупресивен ефект на огромната част от наличните антибиотици;
- ✦ липсата на антибиотици за специфично лечение на вирусните инфекции.

Какво утежнява ситуацията още повече в днешни дни:

- ✦ нарастване на въздушното замърсяване – особено на въздуха;
- ✦ нарастване на радиационния фон;
- ✦ нерационално хранене;
- ✦ намалената физическа активност.

Всички тези фактори имат доказан негативен ефект върху имунната система. В резултат на това днес е известно, че не по-малко от 10–15% от човешката популация представлява групата на т. н. **имунокомпрометиран** хора, с увредена имунна система, които не са способни да преодолеят или са по-лесно изложени на действието на различните инфекциозни агенти.

Най-широко приложение в клиничната практика днес имат т. н. **полибактериални имуностимулатори**. Те са съставени от лиофилизирани лизати и убитите бактериални тела на микроорганизми от най-голямо значение за неспецифичните възпалителни заболявания на дихателната и урогениталната система, устната кухина и пародонта. Те са носители на цялостна антигенна и имуностимулираща активност на тези бактерии.

Особено подходящи са полибактериалните имуностимулатори в профилактиката и лечението на:

- ✦ грипните и други масови вирусни респираторни инфекции и последващите ги вторични бактериални инфекции;
- ✦ инфекции на различни органи и системи, пре-



гизвикани от резистентни към антибиотици и химиотерапевтици щамове;

- ✦ инфекции с различна локализация у пациенти с реакции на свръхчувствителност към използваните антибиотици и други антибактериални агенти;

- ✦ липсата на антибиотици за специфично лечение на вирусните инфекции;

- ✦ В комплексната терапия на злокачествени заболявания;

- ✦ при контрола на заболявания и състояния, свързани с потиснатата имунна система.

Какъв е механизмът на действие в човешкия организъм на полибактериалните имуностимулатори, съставени от Грам-позитивни и Грам-негативни бактерии?

- ✦ Грам-негативните бактерии – със съдържащите се в тях липополизахарид (ЛПЗ), ендотоксини, пептидогликани, липопротеини, стимулират макрофаги, интерферон, IL-2, IL-6, NK-клетки, TNF- α , TNF- γ , GM-CSF, B-лимфоцити и антитялосинтеза.

- ✦ Грам-позитивните бактерии – с техните мурамилпептид, липотейхоеви киселини, пептидогликани, също стимулират фагоцитозата, T- и B-клетъчните функции.

- ✦ Пероралното им приложение прави адсорбцията на активните компоненти през гастро-интестиналната мукоза и поради интегралното действие на имунната система, чрез ГАЛТ (Gut Associate Lymphoid Tissue) стимулира БАЛТ (Bronchial Associate Lymphoid Tissue), като част от цялостната МАЛТ (Mucosal Associate Lymphoid Tissue).

- ✦ Стимулират експресията на Toll-like рецепторите – основен фактор на Вродения имунитет.

- ✦ Бактериалните видове, влизащи в състава на тези стимулатори, предизвикват и синтез на специфични/хомоложни защитни антитела от класове IgG, IgA и IgM, тоест те действат и като специфични „бактериални ваксини“.

- ✦ Имат ясно изразено адювантно действие по отношение на антитялосинтеза към различни бактериални антигени и ваксинални щамове.

- ✦ Цялостната активност на полибактериалните имуностимулатори е насочена към стимулиране на Th-1 тип цитокинов имуноен отговор, характеризиращ се със синтез на редица цитокини – IL-2, IL-6, α - и γ - интерферони, TNF- α и γ , GM-CSF.

Всичко изложено до тук представлява научна предпоставка да започне много интензивна работа през последните 15–20 години в Националния център по заразни и паразитни болести, Булбио-НЦЗПБ и Фармацевтичния факултет по разработването и задълбоченото лабораторно и клинично изучаване на серия български полибактериални имуностимулатори/имуномодулатори, в което направление нашата страна е една от водещите в света. В резултат на това бяха създадени много добре охарактеризира-

ни и внедрени широко в клиничната практика добре известните у нас и изнасяни в чужбина полибактериални имуностимулатори, използвани в комплексната терапия и профилактика на дихателните инфекции – Респивакс, на инфекциите на пикочо-половата система – Уростим, при инфекциите в устната кухина и пародонта – Дентавакс, при ларингеални и фарингеални инфекции – Фариностим, във ветеринарната практика – Натстим. Те отговарят на най-високите критерии на Европейската фармакопея и са регистрирани и разрешени за употреба у нас и в чужбина от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ).

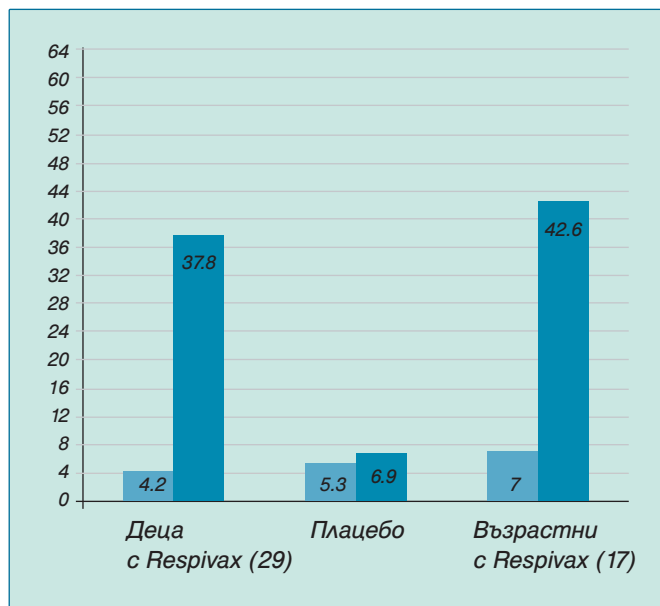
За да илюстрираме тяхното действие в човешкия организъм, ще представим някои от резултатите, получени в хода на многобройните клинични проучвания на полибактериалния имуностимулатор Респивакс, който най-отдавна – повече от 20 години, се използва широко в лечението и особено в профилактиката на неспецифичните инфекции на дихателната система: хронични и рекурентни бронхопневмонии, остри и хронични бронхити, трахеобронхити, ринити.^{1, 2, 3, 5, 6, 8, 10} Особено благоприятен е неговият ефект по време на грипни епидемии, през есенно-зимния период, когато се активират различни респираторни вируси, много често последвани от бактериални инфекции на дихателната система и стимулирането на механизмите на естественния имунитет е от голямо значение за тяхното по-лесно преодоляване.

На табл. 1 е показан благоприятният ефект на Респивакс (в условията на двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване) по отношение на значителното нарастване на нивото на защитните секреторни IgA антитела у деца, страдащи от рекурентни бронхопневмонии, приемали препарата или плацебо.¹¹ В друго проучване¹² при възрастни, страдащи от хронични неспецифични белодробни инфекции и приемали Респивакс, се установява значително скъсяване на продължителността на антибактериалното лечение, намаляване на рекурентните инфекции до 6 месеца и цялостно намаляване на прилаганата комплексна терапия (табл. 2).

В плацебо-контролирано проучване³ беше доказано много важно качество на Респивакс – да стимулира мощно синтеза на алфа-интерферон у деца и възрастни, приемали го в продължение на 30 дни. Установеното четирикратно увеличение на ендегенния алфа-интерферон под действието на имуностимулатора показва един от механизмите, по които той успешно се използва в борбата с вирусните инфекции

| | Преди лечение | 10 ден | 30 ден | 60 ден | 90 ден |
|-----------------------------------|---------------|--------|--------|--------|--------|
| Деца, лекувани с Респивакс (n=47) | 9.64 | 14.58 | 15.36 | 14.2 | 13.95 |
| Контролна група (n=16) | 8.92 | 10.18 | 10.18 | 10.18 | 10.18 |

Табл. 1. IgA в слюнка в mg/ml



Фиг. 1. Влиянието на РеспиВакс върху синтеза на α -интерферон у деца и възрастни

и неговите възможности да модулира имунологичната реактивност (фиг. 1).

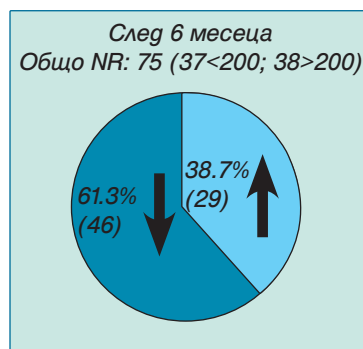
Много интересни и оригинални са данните от проучвания с използването на РеспиВакс в комплексната терапия на HIV-серопозитивни пациенти, проведени в САЩ.²² Установено е, че 6-месечното приемане на РеспиВакс води до увеличаване на нивото на моноцитите и неутрофилите, с което се спомага за активацията на фагоцитозата – фактор от голямо значение за борбата с вторичните опортюнистични инфекции в тази категория пациенти. В това отношение допринася и повишаването на нивото на секреторните IgA антитела у приемалите РеспиВакс пациенти. Но това, което предизвиква най-голям интерес, е фактът, че полибактериалният стимулатор РеспиВакс, който не оказва въздействие върху CD4-лимфоцитите, предизвиква статистически достоверно повишение на нивото на CD8-супресорните (цитотоксичните) лимфоцити, за които е установено, че отделят един специфичен фактор, способен да потиска репликацията и разпространението на HIV, намиращ се в CD4 – помощните лимфоцити и по този начин да допринася съществено в комплексната терапия на пациентите с HIV/СПИН (фиг. 2, а и б). В подкрепа на това говори обстоятелството, че във всички т. нар. long term non-progressors – носители на HIV-инфекция, която не прогресира, имат високо ниво на лимфоцити с диференцировъчен маркер CD8.

В заключение, въз основа на широките експериментални проучвания и на дългогодишното клинично приложение на полибактериалните имуностимулатори върху стотици хиляди болни и здрави хора (с профилактична цел), можем да заключим, че те имат определено място в:

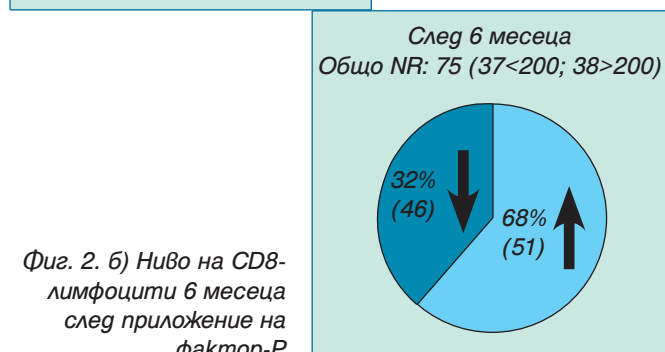
✦ терапията и превенцията на неспецифичните бактериални и вирусни инфекции с различна локализация (често и като средство на избор);

| Показатели | С РеспиВакс | | Без РеспиВакс | |
|--|-------------|-------|---------------|------|
| | брой | % | брой | % |
| Скъсяване на антибактериалното лечение | 51 | 82.25 | 11 | 36,6 |
| Повторни пристъпи до 6 месеца | 21 | 33.8 | 28 | 93.3 |
| Намаляване на лекарствената терапия | 19 | 30.6 | 3 | 10.0 |

Табл. 2. Клинична ефективност на комплексна терапия, включваща РеспиВакс, при пациенти с ХОББ в сравнение с контролна група



Фиг. 2. а) Ниво на CD4-лимфоцити 6 месеца след приложение на фактор-Р



Фиг. 2. б) Ниво на CD8-лимфоцити 6 месеца след приложение на фактор-Р

✦ в комплексното лечение на злокачествените заболявания, при които имаме имunosupресия;

✦ при всички състояния с потисната имунологична реактивност, в това число и при хора, живеещи и работещи в рискови условия (високо въздушно замърсяване и повишен радиационен фон).

Имуностимулаторите са в основата на съвременната имунотерапия и имунопрофилактика, насочена към модулиране на имунния отговор в благоприятна за човека насока. Тяхното добро познаване и компетентно приложение разкриват големи възможности в ежедневната клинична практика.

Литература

1. Добрев П., П. Николова, Сн. Станкова, Вл. Максимов (1989). *Пневмология и фтизиатрия* 27, 27–31.
2. Илиев И., В. Раганова, П. Георгиева, П. Петрова (1990). *Педиатрия* 29, 55–61.
3. Кожухарова М., С. Петрунова, Н. Панова и съавт. (1998). *Инфектология* XXXV, 30–32.
4. Кожухарова М., Н. Гачева, Н. Владимиров, П. Ненков (1999). *Инфектология* XXXVI, 25–27.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.