

# ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ НА ИНФЕКЦИИ С ВАКСИНИ И ИМУНОМОДУЛАТОРИ

Виктория Иванова<sup>1</sup>, Дарина Димитрова<sup>1</sup>, Екатерина Иванова<sup>1</sup>, Райна Гергова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински колеж „Й. Филаретова”, МУ-София

<sup>2</sup>Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет, МУ-София

## PREVENTION OF INFECTIONS BY VACCINES AND IMMUNE MODULATORS

Viktoria Ivanova<sup>1</sup>, Darina Dimitrova<sup>1</sup>, Ekaterina Ivanova<sup>1</sup>, Raina Gergova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical College “Y. Filaretova”, Medical University - Sofia

<sup>2</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia

### РЕЗЮМЕ

Откриването и внедряването на ваксините и имуномодулаторите в медицинската практика е огромна крачка напред в предотвратяване на инфекциозните заболявания, някои от които са завършвали фатално при миналите векове. С прогреса в медицинската наука непрекъснато се усъвършенства имунопрофилактиката, като се разработват по-модерни технологии за по-безопасни и ефективни ваксини, което повишава здравния статус на обществото, изчезват смъртните и инвалидизиращи тежко протичащи случаи, намаляват разходите за лечение.

Цел на тази разработка е да представи класификацията на видовете ваксини и имуномодулатори, както и съвременното състояние на ефекта от приложението им за превенция на инфекциозни заболявания.

**Материал и методи:** Събрана е актуална информация от научни източници на информацията по темата ваксинопрофилактика и имуномодулатори. Тя е анализирана, систематично представена и илюстрирана с подходящи графики.

**Резултати и обсъждане:** Показано е значението на ваксините и имуномодулаторите за ограничаване на редица опасни вирусни и бактериални инфекции, напр. успешната ерадикация на вариола. Представена е съвременна класификация на тези средства за имунопрофилактика. Изброени са използваните понастоящем в България ваксини и имуномодулатори, разгледан е актуалният към момента на проучването имунизационен календар. Обективно са разгледани както полезните ефекти от приложението им, така и някои нежелани, странични ефекти. Про-

### ABSTRACT

**Introduction:** The discovery and implementation of vaccines and immune modulators in medical practice is a huge step forward towards the prevention of infectious diseases, some of which have led to a fatal outcome during the past centuries. Immune prophylaxis has been continuously improving along with the progress in medical sciences by developing more advanced technologies for safer and more effective vaccines, which increases the health status of the population of our society. The deaths and severely debilitating cases have disappeared and the cost of treatment has been reduced.

**Aim:** The aim of this work is to present the classification of vaccines and immune modulators, as well as the current state of the effect of their application on the prevention of infectious diseases.

**Materials and Methods:** Current information from scientific sources on the prevention by vaccines and immune modulators has been accumulated. It has been analyzed, systematically presented and illustrated by appropriate graphics.

**Results and Discussion:** The importance of vaccines and immune modulators for limiting a number of dangerous viral and bacterial infections, such as successful eradication of smallpox, is shown. Contemporary classification of these agents for immune prophylaxis is presented. The vaccines and immune modulators used nowadays in Bulgaria are listed, the up-to-date immunization calendar is considered. Both the beneficial effects of their application and some undesirable side effects are objectively presented. Trends for the future development of immune prevention in Bulgaria and in the world are traced.

следени са тенденции за бъдещото развитие на имунопрофилактиката в България и в света.

**Изводи:** Ефектът от прилагането на ваксини и имуномодулиращи средства не само за профилактика, но и при терапия на някои инфекциозни заболявания през последните две столетия е доказан в медицинската наука и в практиката. Силно ограничени и облекчени по протичане са инфекции, причинени от силно патогенни вируси и бактерии. Наблюдава се ефект и срещу някои туморни образувания. За повишаване на ефективността от прилагането им, в световен мащаб, се изискват планирани и координирани усилия на здравните институции в отделните страни, а това се постига благодарение на обединяващата дейност на СЗО.

**Ключови думи:** ваксинапрофилактика, имуномодулатори, инфекциозни заболявания

Едно от най-важните постижения на медицинската наука през последните две столетия е установяването на успешен и траен контрол върху редица инфекциозни заболявания, донесли в миналото смърт, инвалидизация и страдание сред милиони хора по света. За по-малко от 200 год., чрез открития от Едуард Дженер метод през 1796 г. за ваксинация срещу вариола, през 1977 г. е постигната ерадикация на вариолата в световен мащаб (8). За около 50 год. след създаването на полиомиелитната ваксина светът е ограничил заболяването и е пред ерадикация на едно от най-жестоките заболявания, причиняващи инвалидизация и смърт (4,6). Благодарение на СЗО се координират и обединяват усилията на отделните страни в борбата с ваксинапредотвратимите инфекции. Създава се организация за непрекъснато усъвършенстване и разширяване на националните имунизационни календари и въвеждането на по-модерни, безопасни и ефективни ваксини. България е сред първите страни, които въвеждат универсална ваксинация срещу хепатит В от 1992 г. От 1960 г. комбинираните ваксини срещу дифтерия, тетанус, коклюш. От 1992 г. се извършва имунопрофилактика с тривалентна ваксина за морбили, паротит, рубеола от 13-месечна възраст. От 2010 г. е въведена петвалентна ваксина и са включени ваксинациите за *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae* (6). Всичко това става в период на по-голямо движение на групи хора между отделни страни и континенти, с което се повишава риска от пренасяне на заболявания както вътре, така и извън

**Conclusions:** The effect of application of vaccines and immune modulating agents in medical science and practice has been proved to be useful not only for prophylaxis but also for therapy of some infectious diseases during the last two centuries. Very limited and relieved are infections caused by strong pathogenic viruses and bacteria. Also, an effect against some tumor formations has been established. To increase the effectiveness of their implementation worldwide, planned and coordinated efforts of healthcare institutions in all the countries are required, and this is achieved thanks to the unifying activity of WHO.

**Keywords:** vaccine prophylaxis, immune modulators, infectious diseases

страната. Ваксинапрофилактиката и превенцията не може да бъде самодейна дейност на отделен лекар, здравно заведение или държава. Изискват се планирани и координирани усилия и действия (1,4).

На фиг. 1 е представен кратък исторически преглед на възникването на различните ваксини.

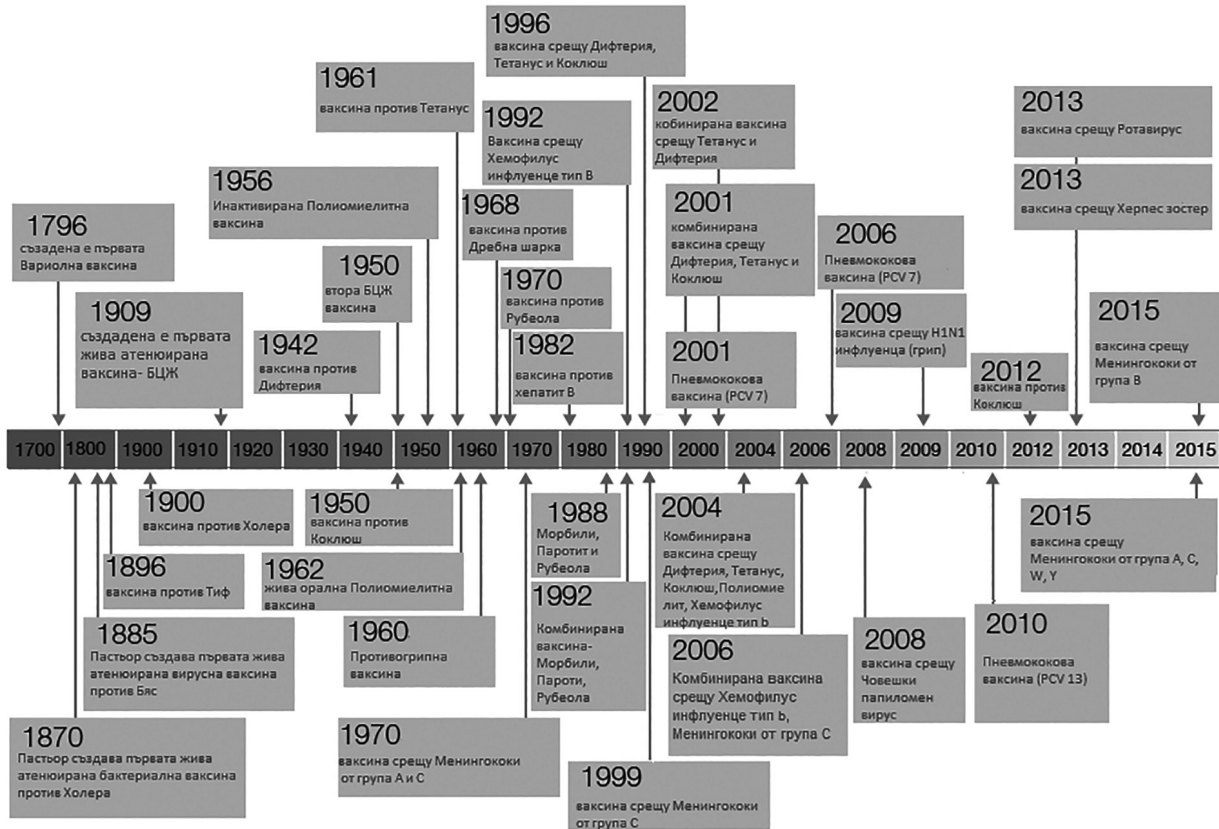
#### **Имунопрофилактика и имунотерапия**

Имунопрофилактиката има за цел създаването на имунитет към отделни конкретни инфекциозни заболявания с оглед предотвратяването на развитието им. Практически това се постига посредством въвеждане в организма на здрави хора на ваксини или имунни серумни препарати. При използване на ваксини, представляващи по същество антигенни препарати от микроорганизми или техни метаболитни продукти (най-често екзотоксини, преработени в анатоксини), се стимулира имунната система на индивида и той изработва активен специфичен имунитет. Създаваният след въвеждане на ваксини имунитет е със значителна продължителност – месеци или години (1,4). При използването на имунни серумни препарати не се стимулира имунната система на индивида, а той получава наготово специфичен пасивен имунитет със съдържащите се в тези препарати антитела. Имунитетът, който се получава с въвеждането на имунни серумни препарати, е краткотраен и продължава 2 до 4 седмици, колкото е времето за разграждане на половината от количеството на въведените антитела действия (1,4). Важни съвременни направления на имуноterapia са прилагането на иму-

номодулатори при имунодефицитни състояния, алергия, автоимунни заболявания, трансплантация на органи, неоплазми действия (2). Заместителната имунотерапия с присаждане на костен мозък и тимус е от животоспасяващо значение при тежки първични дефицити на Т-звеното на имунната система, а също и при тежки форми на лъчева болест действия (2,7).

3. Ваксини от отделни антигенни компоненти на микроорганизмите
4. Анатоксини
5. Съвременни рекомбинантни ваксини, получени с методите генно-инженерство (с рекомбинантна технология)

Изискванията биват да бъдат високо имуногенни, за да могат да предизвикат създаването на



Фиг. 1. Години на възникване на различните ваксини

## ВАКСИНИ - СТРОЕЖ, ИЗИСКВАНИЯ И ВИДОВЕ

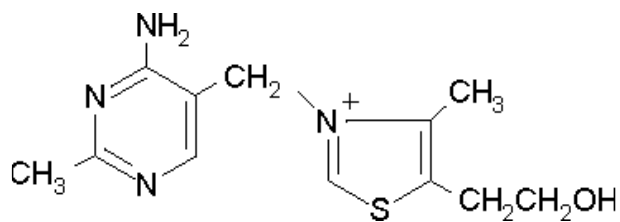
Ваксините са биологични препарати, съдържащи микробни антигени, които се прилагат за създаване на специфично активен придобит имунитет. Откриването и въвеждането на ефикасна ваксинопрофилактика е постижение с неограничена и непреходна стойност за човечеството и се смята за един от най-големите успехи на медицинската наука за всички времена. Съществуват основни видове ваксини изброени по-долу, които трябва да отговарят на специфични изисквания (1,3,4).

1. Ваксини от живи атенюирани микроорганизми
2. Ваксини от убити инактивирани микроорганизми

силно изразен имунитет със значителна продължителност, да бъдат безопасни за живота и здравето на ваксинираните, да бъдат стабилни, за да се запази достатъчно дълго активността им и да се улесни използването им, да не съдържат странична патогенна или непатогенна микрофлора. (4,9)

### Ваксини от живи атенюирани микроорганизми

Тези ваксини са биопрепарати, съдържащи живи микроорганизми от щамове със силно намалена вирулентност. Това са първите създадени препарати за предпазване от инфекциозни заболявания. Възможността и принципите за създаването им чрез атенюиране (изкуствено намаляване на вирулентността) бяха открити и демонстрирани за първи път от английският лекар Едуард Дженър през 1776 г., а само 80 години



по-късно френският микробиолог Луи Пастър разпространява термина ваксина (от лат. *vaccina* – крава) като го използва за всички микробни препарати, които предизвикват създаването на имунитет в организма, заедно с Е. Ру (L. Pasteur и E. Roux) в периода 1881-1885г. За ваксинните щамове, които са използвани за изготвянето на тези ваксини от живи атенюирани микроорганизми е характерно трайното генетично закрепено намаляване на вирулентността (1,4,6). Класическите способности за атенюиране на вирулентните микроби са култивирането при температури различни значително от оптималната, култивирането им върху следи с неблагоприятен състав, пасирането през организма на животни. За атенюиране на вирусни причинители на инфекции днес се използват и серийни пасажи в клетъчни култури, освен използваното досега пасивиране през организма на животни. Ваксинни щамове могат да се получат и чрез съвременни генетични способности – използване на физични и химични мутагени, създаване на щамове рекомбинантни, молекулно клониране на ДНК (4,6). Щамовете, които се намират в живите ваксини имат известна остатъчна вирулентност. Тази остатъчна вирулентност не е достатъчна, за да предизвика заболяване у човека с нормално ниво на защитни сили, но позволява на микробите от ваксинните щамове да останат в продължение на няколко седмици в организма живи и да се размножат ограничено, с което се цели да се предизвика силен имунен отговор. Имунитетът, който се създава, когато в организма се въвеждат живи ваксини наподобява в най-голяма степен естествено придобитият постинфекциозен имунитет. При локално прилагане, което имитира постъпването на вирулентните инфекциозни причинители в организма (през устата – напр. противополиомиелитната ваксина на Себин или назално), някои от живите ваксини предизвикват развитието на локален секреторен имунитет на лигавиците и едновременно с това и на системен имунитет. Когато се прилагат парентално, живите ваксини индуцират само системен имунитет от хуморален и клетъчен принцип. Такава ваксина в задължителния имунизационен календар в България е противотуберку-

лозната – бцж и много от антивирусните. Rotarix е вирусна ваксина, която съдържа жив, атенюиран (отслабен) човешки ротавирус. Тя помага за предпазване от тежки и все още летални чревни инфекции в ранна детска възраст (6).

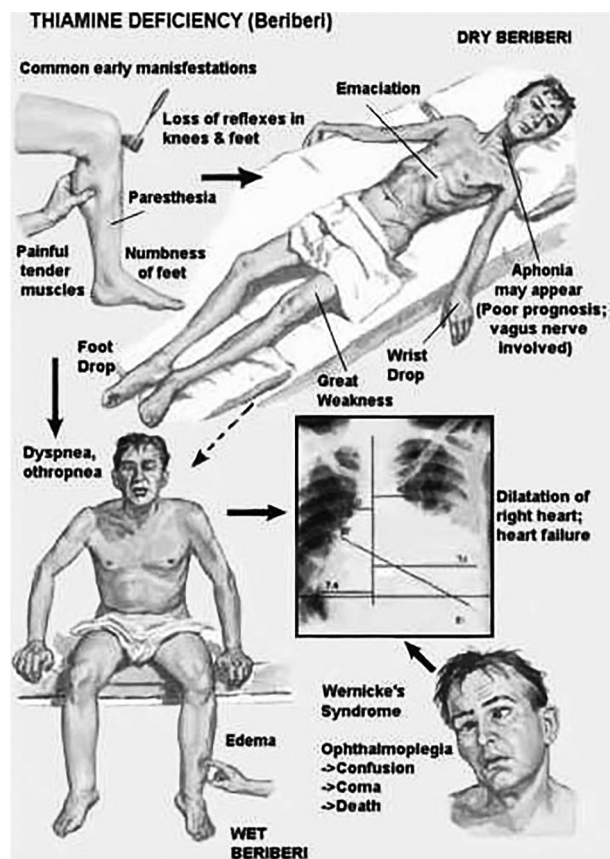
#### **Ваксини от убити инактивирани микроорганизми**

Тези ваксини са биопрепарати, които съдържат убити /инактивирани/ бактерии или вируси. Получават се от вирулентни и силно имуногенни щамове инфекциозни причинители посредством убиване на микроорганизмите с топлинна обработка при 50-60 °С, с ултразвук или химични средства – формалин, ацетон, фенол, етанол, бета-пропиолактон и др. Основно изискване при получаването им е да се използват методи, които щадят максимално антигенните свойства, респективно имуногенността на микроорганизмите – напр. ваксината с убити бордетели срещу коклюш. Независимо от стремежа да се спазва това изискване имуногенността им се засяга и намалява в една или друга степен и поради това при въвеждането им се създава значително по-слаб и по-краткотраен имунитет от този, който предизвикват живите ваксини. За да се получи по-добре изразен имунен отговор, обикновено при ваксинация и реваксинация убитите ваксини се въвеждат двукратно или трикратно през интервал от 7 до 10 дни (1,4,9). Убитите ваксини се прилагат парентално и индуцират развитието на хуморален имунитет. Някои от тях могат да предизвикат развитието на слаб клетъчно-медиран имунитет, а при въвеждането на други от тях този имунитет не се създава. Прилагането на убитите ваксини не довежда до развитие на локален секреторен имунитет на лигавиците.

#### **Ваксини от отделни антигенни компоненти на микроорганизмите**

Ваксините от този тип съдържат протективни антигени – тези антигени, които са важни за защитата срещу инфекцията. Пример за широко използвана ваксина от този тип е противогрипната с промени в съдържащите се серотипове преди всеки епидемичен сезон. Получават се чрез разрушаване на микроорганизмите, изолиране и пречистване на протективните антигени с физични и химични способности. Същевременно при тази обработка се отстраняват баластните антигени, които не са необходими за създаването на имунитета и дори могат да пречат на развитието му или да алергизират организма. За ваксините от отделни антигенни компоненти се използва като синоним названието химични ваксини, тъй като при получаването им се прилагат главно хи-

мични методи. Имуногенността на ваксините от отделни антигенни компоненти е близка до тази на убитите ваксини. Те се въвеждат парентерално и предизвикват развитие главно на хуморален имунитет, но при някои от тях се индуцира и относително по-слабо изразен клетъчно-медиран имунитет (4,6).



### Анатоксини /токсоиди/

Анатоксините /токсоидите/ са антигенни препарати, които се приготвят от бактериални екзотоксини и други протеинови токсини чрез отстраняване на токсичността им при запазване на имуногенността им. Технологията на получаването им включва обработване на екзотоксина с 0,3-0,5 % формалин, при 38 – 40 °C, за 28 – 40 дни. Днес анатоксините след получаването им допълнително се пречистват, концентрират и адсорбират върху минерални носители – алуминиев хидроокис или алуминиев фосфат. С това се постига отстраняване на баластни вещества и многократно повишаване на имуногенността им. От особено голямо значение е адсорбирането на анатоксините върху минерални носители, тъй като ги прави по-силно имуногенни от изходните екзотоксини, от които са получени. Инжектирането на анатоксин води до силно изразен активен антитоксичен имунитет. Такива са ваксините срещу тетанус и дифтерия. Анатокси-

ните са ваксини, които се прилагат за профилактика на инфекциозни заболявания, патогенезата на които е обусловена главно от образуваните от причинителите им силни екзотоксини (1,3,4,9).

### Комбинирани /асоциирани/ ваксини

Те се приготвят от антигени на няколко вида микроорганизми и създават при въвеждането им имунитет едновременно срещу няколко заболявания. Възможността за използването на ваксини от този тип е обусловена от способността на имунната система на организма да осигури пълноценен добре изразен имуноен отговор срещу едновременно въведените голям брой различни антигени. С комбинирани ваксини става възможно избягването на многократното инжектиране на отделните моноваксини, които влизат в техния състав.

### Рекомбинантни

Някои ваксини са получени посредством рекомбинантна ДНК технология (чрез клониране на гена, кодиращ най-имуногенния антиген от повърхността на вируса) – тази срещу хепатит Б ваксината Енжерикс (прилага се в първия ден след раждането); комбинираната Хексацима (от втория месец); ваксините срещу човешки папилома вирус – Церварикс и Гардасил (по желание, от 12 години). Профилактичните папиломавирусни ваксини са най-новото постижение на съвременната медицина в контрола на раковите заболявания чрез средствата на имунопрофилактиката. В България са разрешени за приложение и двете HPV ваксини: Cervarix (GSK) и Silgard/Gardasil (MSD). Те са субединични ваксини, получени с рекомбинантна технология – съставени са само от вирусоподобни частици и не съдържат вирусен генетичен материал, следователно не са инфекциозни (4,6,9).

### Автоваксини

По технология на получаване те спадат към убитите (инактивирани) ваксини. Особеното при тях е, че се приготвят чрез убиване (най-често загряване на 60 °C за 1 h) на щамове бактериални болестни причинители, изолирани от самия пациент, на когото ще се прилагат. Използват се с лечебни цели при хронични, вяло протичащи инфекциозни заболявания, като се разчита на стимулиране на имунния отговор на пациентите. Могат да се прилагат при фурункулоза, хронични инфекции на пикочните пътища, хронична гонорея и др. Въвеждат се чрез многократно подкожно инжектиране, като схемите за приложението им се определят индивидуално, съобразно местните и общи реакции на болните към препаратите (4).

### **Представители**

От използваните днес над 20 вида живи ваксини с голямо значение са задължително прилаганите и включени в имунизационния календар на страната ни /1994г/:

**Противотуберкулозна** - Приложимата настояща ваксина съдържа живи туберкулозни бактерии от отсадения щам БЦЖ. Ваксината се произвежда в лиофилизирана форма и преди употреба се разтваря. Ваксината е задължителна за нашата страна. Първата ваксина се провежда на новородените след раждането още в родилния дом. Реваксинация се извършва след проверка на туберкулинова алергия с пробата манту и се реваксинира само ако пробата е отрицателна, т.е. даденият индивид не притежава имунитет. Реваксинация се прави на 7г. и 14г. Ваксината се прилага инжекционно, като се инжектира 0,1мл и се въвежда в лявото рамо.

**Противополиомиелитна** - Тя съдържа щамове от 1,2,3 серологичен тип, култивирани в клетъчни култури. Ваксината се произвежда в течна форма и като дражета. Ваксината против полиомиелит е задължителна за нашата страна и се прилага по схема. През първата година от раждането се прилага трикратно. През втората година двукратно, през третата и седмата еднократно. Противополиомиелитната ваксина се прилага перорално.

**Противоморбилна** - Прилага се задължително на неболедували от морбили деца на възраст над 12 месеца. Ваксинацията против морбили създава дългогодишен имунитет. Произвежда се в суха форма и преди употреба се разтваря.

**Противопаротитна** - Ваксината се въвежда през 1975г. като задължителна имунизация за всички деца, които са навършили 14-месечна възраст.

Животозастрашаващо е в миналото прилагането на живата противоясна ваксина на ухапани, одраскани или олигавени от бесни животни. По настоящем вместо жива се използва убитата ваксина. Изключително важни са и живите ваксини срещу особено опасни бактериални и вирусни заболявания – противочумна, противорубеолна, противоантраксна и против жълта треска. Съществува и жива противогрипна ваксина.

**По-важни ваксини от убити /инактивирани/ микроорганизми са:**

**Диваксина против кореман тиф и паратиф** - На ваксиниране подлежат всички работници в хранителната промишленост, заведения за обществено хранене, работници в детски заведе-

ния. Останалата част от населението се ваксинира само при опасност от епидемия в дадено населено място. Ваксинирането се осъществява чрез трикратно подкожно инжектиране при интервал между отделните въвеждания от 7\*10 дни и при нужда се осъществява реваксинация след 1 година.

**Против холера** - Използват се както течни, така и сухи ваксини съдържащи убити холерни вибриони от серологичните типове отава и инаба. Задължителна е ваксинацията на лица, които пътуват за страни, които се явяват неблагоприятни по отношение на холерата.

**Против коклюш** - Коклюшната ваксина ве се използва самостоятелно, а в комбинация с дифтерийен и тетаничен анатоксин.

**Ваксини от отделни антигенни компоненти на микроорганизмите:**

В някои страни се използва химична ваксина срещу антракс, която съдържа протективния антиген на причинителя му. Създадени са ваксини срещу *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H influenzae* тип b, *E. coli K1* и бета-хемолитични стрептококи от група B, съдържащи полизахаридните протективни антигени на изброените бактерии. Полизахаридите в тези ваксини са T-независими антигени и предизвикват образуването само на антитела от клас IgM, без при това да се развива имунологична памет. Освен това децата на възраст под 2 години имат слаба реактивност спрямо полизахаридните антигени. За да бъдат избегнати тези недостатъци се прибегва към конюгиране на протективните полизахаридни антигени с протеини от макроорганизма, от който произхождат, или с дифтерийен и тетаничен анатоксин. По такъв начин става възможно да се индуцира пълноценен имуноен отговор към протективните полизахариди с развитие на имунологична памет. За специфична профилактика на вирусния хепатит B се използват ваксини, които съдържат повърхностния антиген (HBsAg) на причинителя му. Съвременните противогрипни ваксини съдържат пречистен хемаглутинин и неураминидаза /вирусната обвивка/ от актуални за сезона щамове на грипния вирус (6,9).

### **Анатоксини:**

Най-често използвани за специфична профилактика са тетаничният и дифтерийен анатоксин. С профилактична и лечебна цел се прилагаше и стафилококовият анатоксин, който понастоящем се заменя с общите интравенозни имуноглобулинови препарати /имуновенин, гамавенин/.

Анатоксини, получени от екзотоксина на ботулиновия клостридий и от екзотоксините на га-



згангрени кластридии, се използват в качеството на антигени за получаване на съответните анатоксични серуми.

Анатоксини могат да се приготвят и от змийска отрова. Те могат да сеприлагат като ваксини или като антигени за получаване на серуми срещу змийска отрова.

**Дифтериен анатоксин** - Използва се за профилактика на дифтерия, но не самостоятелно, а в комбинация с тетаничен анатоксин и убита противоклюшна ваксина или само в комбинация с тетаничния анатоксин /дифтет/.

**Тетаничен анатоксин** - Използва се за профилактика на тетануса при приложение във възраст от 3 месеца до 4 години се комбинира с дифтерният анатоксин и противоклюшната ваксина. На 7г. и 12г. се прилага само дифтет, а след 12 годишна възраст може да се прилага самостоятелно. Реваксинация с моноваксина се произвежда през 5 години до 75 годишна възраст.

#### **Противопоказания и нежелани ефекти**

Фактори, които могат да повлияят имунния отговор след ваксинация:

1. Възраст – при новородени присъствието на майчини антитела може да инхибира имунния отговор към ваксината и да доведе до липса на отговор към Т-независими антигени. При възрастни индивиди може да се наблюдава по-слаб имунен отговор.
2. Имунодефицит
3. Генетични фактори: в зависимост от индивидуалния генетичен фон, имунният отговор към един и същ антиген може да бъде по-слаб или по-силен.
4. Хранителен режим: малнутрицията е възможно да бъде отговорна за относителен дефицит на клетъчния имунитет (напр. BCG в някои развиващи се страни).
5. Подлежащи хронични заболявания.
6. Ваксина – доза и начин на приложение, условия на съхранение, едновременно прилагане на имуноглобулини.

Евентуални нежелани ефекти могат да бъдат опасността от възвръщане към висока вирулентност на ваксинните щамове, използвани в живите ваксини; онкогенност при някои убити вирусни ваксини; силно алергизиращо действие, което може да се обуслави от някои антигени на кокошите ембриони или на клетъчните култури, на които се получават вирусни ваксини, а също и от някои от използваните консерванти. Във връзка с изискването за безопасност на ваксините е недопустимо в тях да се съдържат странични патогенни или непатогенни микроорганизми. Във всички страни, включително и в нашата страна за осигуряване прилагането на ефективни, безопасни и стандартни ваксини се спазват строги правила и се прави, както първична оценка на всеки конкретен ваксинен препарат, така и контрол на всяка производствена серия по отношение на имуногенност, токсичност, реактогенност и наличие на микробна флора (1,4).

На ваксинация подлежат само здрави лица!

Странични реакции могат да се разделят според N. Ajjan (10) на:

- Ваксиноиндуцирани - обуславят се от характеристиката на самата ваксина и индивидуалният отговор на ваксинирания, те не се изявяват, ако не се приложи ваксината
- Ваксинопотенцирани - появяват се и при други обстоятелства, но се провокират от самата ваксина
- Обусловени от грешки в изпълнението
- Коинцидентни – възникват след прилагане на ваксината, но поради друга причина несвързана с нея

По клинични признаци на:

- Локални реакции – изразяват се в зачервяване, оток и преходна болка на мястото на апликация и краткотрайна температура, бързо преходни са.
- Кожноалергични прояви – обикновено това са реакции към компонентите на клетъчните култури, животинските белтъци, антибиотичите, консервантите и стабилизаторите.

Сериозните реакции са много редки и се появяват седмици след ваксинацията като:

- Демиелинизираща енцефалопатия след морбилна ваксина се развива с честота 1 случай на 1 000 000 реципиенти, докато след естествена инфекция 1 на 1000.
- Парези/парализи след жива полиомиелитна ваксина се наблюдават при ваксинираните и техните контактни с честота 1 слу-

чай на 2,5-3 млн. ваксинални дози. Често пъти имунизиранията лица, развили това състояние, се оказват с имуноен дефицит (1).

Противопоказания за ваксинация:

- Остри инфекциозни заболявания, вкл. В периода на реконвалесценцията – след остър вирусен хепатит – 6 месеца, след остра невроинфекция – 1 година.
- Остри фебрилни заболявания
- Активна форма на туберкулоза
- Декомпенсиран сърдечен порок
- Декомпенсиран диабет, тиреотоксикоза, надбъбречна недостатъчност
- Хроничен активен хепатит и цироза
- Остри гломерулонефрити
- Нефротичен синдром
- Анафилаксия към ваксината или нейните компоненти (1)

#### ***Имуномодулатори - съвременният модерен поглед върху имуностатиката***

Със задълбочаването на научните познания за имунните механизми и за имунодефицитните състояния се потърсиха нови експериментални, а в последствие и клинични подходи към използване на средства за повлияване нарушенията на функционалната пълноценност на имунната система. Имуномодулацията е голямо завоевание на съвременната фармакология и медицина. Провеждането ѝ е обусловено единствено и само при доказано (допускано) имунодефицитно състояние. В последните десетилетия бяха открити и изследвани голям брой препарати, които оказват ефект върху едни или други звена и механизми на имунната система. Тези препарати се определят общо с термина имуномодулатори (4).

Към имуномодулаторите се отнасят както естествени (ендогенни или физиологични) регулатори на имунните процеси в организма, така и изкуствени (екзогенни) биологични или синтетични препарати, които могат да действат върху имунната система.

Естествени ендогенни имуномодулатори са: тимусните хормони – тимозин, тимопоетин и други; монокините; лимфокините; съставките С3а и С5а на комплемента, гама-интерферонът и др.

Открити са редица изкуствени биологични имуномодулатори. Такива са получени главно от микроорганизми – BCG; препарати, съдържащи клетки на коклюшния бактерии или на коринебактерии; препарати на бактериални липополизахариди, на стафилококовия протеин А, на мурамилдипептид и др. Към тази група спа-

дат и някои растителни препарати – алкалоидите винкристин и винбластин, както и препарати от животински произход – някои хормони, хитин и др. Тук се отнасят и хетероложните антилимфоцитни и антимакрофажни серуми, респективно и приготвените от тях антилимфоцитни и антимакрофажни имуноглобулини.

Посредством лабораторни химични синтетики са получени много изкуствени синтетични имуномодулатори – левамизол, индометацин, декстрирани, полипептиди, полинуклеотиди; алкилиращите средства циклофосфамид и етилендиамин; антиметаболити като азатиоприн (имуран) и др. Погледнете фиг. 2 изложена отдолу с посочените дозировки на имуномодулаторите.

В зависимост от типа на ефекта на имуномодулаторите върху имунната система те се разделят на две основни групи: 1. Имуностимулатори, които повишават функционално непълноценния хуморален или клетъчен имуноен отговор до физиологичната норма. 2. Имуносупресори – средства, които потискат хуморалния или клетъчния имуноен отговор. Имуностимулаторите се използват в терапията на различни форми на първични или вторични имунодефицити, при неоплазми и др. Имуносупресорите се прилагат за потискане реакциите на отхвърляне на трансплантираните органи, в терапията на автоимунните заболявания и др. (4).

Част от добре проучените имуномодулатори се утвърдиха в клиничната практика като средства за имунокорекция при нарушения във функциите на имунната система. При хронични и рецидивиращи инфекции на дихателната и пикочо-половата система намират приложение имуностимулаторите Респивакс, Уростим и др. При пациенти са използвани тимусни хормони, кортикостероиди, левамизол, BCG (Калгевакс и др.), азатиоприн, интерферони и др. Необходимо е да се има в предвид, че имуномодулаторите са трудни за клинично приложение. За разлика от други класове лекарствени средства (например антибиотици или кардиотоници) те действат на различни прицелни клетки, а също и на комплексната организация на имунната система. Значение има обстоятелството, че при използването на някои имуномодулатори (азатиоприн, глюкокортикоиди и др.) се атакуват и други клетъчни системи. Необходимо е винаги да се прави внимателна преценка на ползата от избрания имуномодулатор, състоянието на конкретния пациент, рисковете при лечението и прочие. За да се избегне емпиризмът при терапията с имуномодулатори и нежелани инцидент-



ти, е абсолютно наложително да се получава точна информация за имунния статус на пациента преди прилагането, по време на прилагането и след прилагането на конкретния имуномодулиращ лекарствен препарат.

Най-проста и удобна класификация на имуномодулаторите е въз основа на техния произход. Според нея имуномодулаторите се разделят на три групи: 1. Ендогенни - имунорегулаторни пептиди и цитокини, както и техните рекомбинантни или синтетични аналози. Тук спадат препарати, получени след обработка на тимус и костен мозък, цитокини, интерферони, имуноглобулини. 2. Екзогенни - най-често представляват продукти от микробен произход. 3. Синтетични - препарати, получени директно чрез химична синтеза (2).

### 1. Ендогенни

- Цитокини
- Интерлевкини
- Интерферони
- Имуноглобулини

### 2. Екзогенни

Имуномодулаторите с бактериален произход представляват екстракти или цели бактериални тела от най-често срещаните бактериални причинители за съответното възпалително заболяване. Медикаментите от тази група имат способността да стимулират неспецифичните и специфични механизми на имунна защита - фагоцитоза, комплементна и проперидинова активност, интерферони, Т- и В-лимфоцити, лигавични секреторни IgA. Препаратите с бактериален произход повишават резистентността към инфекции и снижават честотата и продължителността на антибиотичната терапия (5).

За лечение и профилактика на инфекциите на дихателните пътища се прилагат препаратите Респивакс, Биостим, Бронхо-Ваксом, Рибомунил, Имунокор, Имунооксипревент (5).

При възпалителни процеси в устната кухина се използват препаратите Имудонт, Дентавакс.

Имунотерапия на неспецифичните инфекции на пикочо-половата система се провежда с препаратите Уростим, СолкоУровак, Уроваксом.

### 3. Синтетични

Получават се със средствата на директната химическа синтеза (2,3).

#### *Представители*

Всички **тимусни препарати** (Thymosine, Thymoroetin, Thymulin) притежават мек имуномодуляторен ефект и се свързват главно с увеличаване броя и функционалната активност на Т-лимфоцитите. С тимусни фактори се леку-

ват редица вродени Т-клетъчни и комбинирани имунни дефицити. Препаратите се прилагат и при онкологично болни след имунна супресия, вследствие лъчелечение и химиотерапия. Тимусните фактори се използват за лечение при някои автоимунни болести ревматоиден артрит, СЕЛ (2).

**Рекомбинантен ИЛ-1 (Betaleukin).** Произвежда се от моноцити и макрофаги в отговор на микробна инвазия, тъканна увреда и представлява първа линия на имунна защита. ИЛ-1 стимулира функциите и увеличава броя на левкоцитите, ускорява репаративните процеси в тъканите. Прилага се при вторични имунодефицитни състояния, след хронични септични състояния и големи хирургични операции. Индикация за прилагане на препарата като стимулатор на левкопоезата е токсичната левкопения след химио и лъчелечение (2).

**Рекомбинантен ИЛ-2, (Proleukin)** продуциран в организма от Т-хелперните лимфоцити. ИЛ-2 играе ключова роля в процесите на инициация и развитие на имунния отговор. ИЛ-2 притежава имуномодулиращ ефект, насочен към засилване на антибактериалната, антивирусната, антимикотичната и антитуморната имунна защита. Препаратът се прилага при комплексна терапия на сепсис и остри инфекциозно-възпалителни процеси с различна локализация. ИЛ-2 в комбинация с алфа-интерферон е ефективна имунотерапия при лечение на бъбречен карцином (2).

**Алфа-интерферонът (Roferon-A, Intron A, Wellferon).** Притежава антивирусен, антипролиферативен и противотуморен ефект. Прилага се при активен хепатит В и С, някои левкози и лимфоми, сарком на Капоши при пациенти със СПИН, тежки кондиломи, бъбречен карцином, злокачествен миелом (2,7).

**Пегелиран алфа-интерферон (Pegasys, Pegintron).** Конюгирането на алфа-интерферон с полиетиленгликол (PEG) води до забавено излъчване на интерферона в циркулацията и възможност за увеличаване интервала на апликация. Прилага се при лечение на хроничен хепатит С, най-често в комбинация с противовирусния препарат Рибавирин (2).

**Бета-интерферон (Avonex, Betaferon).** Имуномодулиращите механизми на бета-интерферона не са изяснени напълно. Той стимулира супресорната активност на лимфоцитите, намалява продукцията на антитела срещу миелина, усилва действието на имунния гама-интерферон. Прилага се при пациенти с мултипленна склероза над 18 години. Рекомбинантен бета-ин-

Препарат	Дозировка
Препарати с тимусен произход (тимусни хормони)	Имунодефицитни състояния: <b>Thymosin</b> - 1-6 mg/kg 1 път седмично. Лечение на неоплазми: <b>Thymosin</b> - 20 mg 2 пъти седмично. Автоимунни болести - <b>Thymulin</b> 1 mg i.m., 50 mg i.v.
Цитокини Интерлевкини	<b>Proleukin</b> (IL-2) - 1 фл. (18x106 IE) на 1 m <sup>2</sup> телесна маса, 24-часова инфузия, 4 пъти през интервал от 5 дни.
Цитокини Интерферони	<b>Intron A</b> (INF-alpha) - 2-10 мил. IU, i.v, или sub cut., 3 пъти седмично, курс 6 месеца.  <b>Pegasis, Pegintron</b> (пегилиран INF-alpha) - 180µg подкожно, 1 седмично, курс 2 години.  <b>Betaferon, Avonex</b> (INF-beta) - 6-8 мил. подкожно, през ден, курс 2 год. при пациенти с МС, <b>Rebif</b> при херпесни инфекции и кондиломи - 2 мил. IU, i.m. курс 10 дни, локално в основата на кондимлома или тумора 3 мил. IU, 5 дни седмично, срок 1-3 седмици.  <b>Imukin</b> (INF-gamma) - 0,05 mg/m <sup>2</sup> /48 часа, подкожно, курс 6-8 седмици.  <b>Gammaferon</b> - очни капки 1-2 капки, 2 пъти дневно, курс 3-5 дни.
Цитокини Колониостимулиращи фактори	<b>Neupogen</b> (Filgrastim) - 480 µg дневно, подкожно.  <b>Leukomax</b> (Molgramostin) - 400 µg дневно, подкожно или венозно.
Имуноглобулини	<b>Normal Human immunoglobulin</b> (Gamma globulin) - i.m. приложение. Профилактика на вирусни и бактериални инфекции - 0,1-0,3 ml/kg. Заместителна терапия - 1 ml/kg.  <b>Immunovenin</b> - i.v. приложение в болнична обстановка. Заместващо лечение - 2 ml/kg/3 дни. Поддържаща доза - 2ml/kg през 3-4 седмици Профилактика на вирусни инфекции - прилагат се не по-късно от 5 дни след контакта: Хепатит А - 0,2 mg/kg, Рубеола - 2-3 mg/kg, Морбили и варицела - 1-1,5 mg/kg. Бактериални инфекции - в комбинация с антибиотици. Остри инфекции - 3-5 mg/kg еднократно, хронични инфекции - 2-3 mg/kg през 3 седмици.
Препарати с бактериален или фунгиален произход	<b>Respivax</b> - лечебен курс - 1-ви мес. 1 табл; 2-3 мес - 1 табл. 10 дни от месеца; проф. курс - 3 мес., 1 табл. 10 дни от месеца.  <b>Uro-Vaxom</b> - остри уро-генитални заболявания - 1 табл. курс 10 дни. Хронични урогенитални заболявания - 1 табл. курс 2-3 месеца.  <b>Dentavax</b> - Остри процеси 4-6 табл. курс 15-20 дни. Хронични процеси 3-4 табл. курс 15 дни, 2-3 курса годишно.  <b>BCG препарати - Calgevax, Immu Cyst</b> - 1 флак. интравезикално - 6 седмици, Поддържаща терапия - 1 флак. месечно - 12 месеца
Синтетични имуномодулатори	<b>Levamisole(Decaris)</b> - По схема - табл. 150 mg 3 дни, 4 дни почивка, курс - 6 седмици.  <b>Isoprinosine</b> - 50 mg/kg (6-8 табл.) 3 последователни дни в седмицата.  <b>Imuthiol</b> - 5-10 mg/kg веднъж седмично по схема, в зависимост от заболяването.  <b>Алергенни препарати (алергоиди)</b> - Прилагат се подкожно при постепенно нарастваща концентрация и количество по схема в основен и поддържащ курс. Лечение до 3 години.

терферон (Rebif 44) се прилага при херпесни инфекции, кондилкоми, тумори на маточната шийка, гърдата, бъбрека, меланом (2, 7).

**Гама-интерферон (Immukin, Gammaferon).** Притежава противовирусно и имуностимулиращо действие. Потенцира растежа и диференциацията на В-лимфоцитите. Намалва продукцията на IgE. Прилага се при лечение на псориазис, екзема, atopични дерматити, лимфогрануломатоза. В офталмологията гама-интерферонът под формата на очни капки се използва за лечение на вирусни конюнктивити, кератити, увеити.

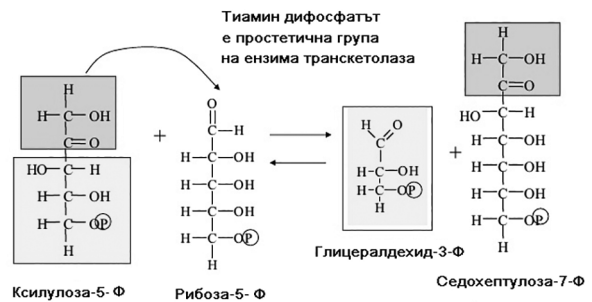
Колониостимулиращи фактори за гранулоцити и макрофаги (GM-CSF) Leucomax, Leukin, Neupogen, Granocyte.

Рекомбинантните човешки гранулоцитно-макрофагеални колониостимулиращи фактори (GM-CSF) увеличават броя и функционалната активност на гранулоцити и макрофаги. Прилагат се при лечение на имунодефицитни състояния, свързани с потисната гранулоцитопоеза (агранулоцитоза), костно-мозъчни трансплантации, по време и след цитостатична терапия (2).

**Интравенозните имуноглобулини (Immupovenin)** имат съществени предимства, тъй като тяхното прилагане позволява за кратко време да се достигне ефективна концентрация на антитела в циркулацията. Препаратите се прилагат при имунни дефицити - първични (агамаглобулинемия, хипоамаглобулинемия, селективен дефицит на IgG), вторични (хронична лимфолевкоза, бактериални инфекции, сепсис) и автоимунни заболявания (тромбоцитопенична пурпура, неутропении, хемолитични анемии, СЕЛ, ревматоиден артрит) (2).

**BCG ваксината** се използва като имуномодулатор поради нейния адювантен (подсилващ) ефект върху имунния отговор. Активен принцип на BCG ваксината е мурамил-дипептида. Имуностимулиращото действие е свързано с активиране на макрофагите, отделяне на тумор-некротизиращ фактор алфа, активирането на клетките естествени убийци. Препаратите, основани на BCG ваксината, са познати с търговски наименования Калгевакс и Имуцист. Индикации за лечение с препаратите са левкемии, лимфоми, белодробни карциноми. Най-добър ефект от BCG ваксината е постигнат при локално лечение на първичен и рецидивиращ карцином на пикочния мехур. Целта е да се намали честотата на туморния рецидив (2).

**Левамизол** е първият химиотерапевтик използван като имуностимулатор. Индикации-



те за приложението му са доста широки. Автоимунни болести ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, СЕЛ, болест на Крон, синдром на Райтер. Злокачествени заболявания на хемопоезата остри лимфоцитни левкемии, мултиплен миелом (2).

**Изопринозин** притежава комбиниран антивирусен и имуностимулиращ ефект. Прилага се при лечение на заушка, варицела, морбили, херпесни инфекции, вирусен хепатит. Прилага се и при ревматоиден артрит и левкопения след лъчетерапия (2).

**Диетилдитиокарбамат (Imuthiol)** притежава разнообразни фармакологични ефекти антиоксидантно и противовъзпалително действие, радиопротектор, бактерицидно и тумороцидно действие. Прилага се при СПИН, вторичен имунодефицит след инфекции, химио- и радиотерапия, автоимунни заболявания ревматоиден артрит, СЕЛ (2).

Активиране на рецепторите на вродената имунна защита. Защитата на населението от биологично оръжие се явява ново поле за приложение на имуномодулаторите. Тъй като ваксинирането срещу даден микроорганизъм изисква продължителен период за придобиване на специфична защита, търсят се агенти, които бързо биха подсилили вродената неспецифична имунна защита. Най-перспективни са модулаторите на рецепторите на вродения имунитет (Toll-like рецептори, интерфероновы рецептори). Препаратите се прилагат под форма на назален спрей и водят до имунологична протекция на респираторния и гастроинтестиналния тракт (потенциални мишени на биологичното оръжие) за срок от 2 до 26 седмици. В извършените досега клинични проучвания не са наблюдавани сериозни странични явления като автоимунни реакции или ретровирусна активация (2,9).

**Модифицирани алергени (алергоиди).** Използват се за специфична хипосенсибилизация на респираторните алергични заболявания. При нея се постига синтез на блокиращи антитела, стимулиране на супресорните Т-лимфоцити, повишаване хистаминопексичната функция

на серума. Намира приложение при лечение на алергични ринити, конюнктивити, бронхиална астма, алергичен бронхит (2).

**Арабиноксилан** – съдържа се в гъбата Shitake. Представлява комплекс от ензими, който засилва активността на НК, увеличава активността на Т и В лимфоцити, макрофаги и стимулира производството на цитокини – TNF, IFN $\gamma$  (3). Прилага се при често боледуващи хора като превантивна терапия през есенно-зимния период и за цялостно укрепване на организма (3).

Полибактериални имуностимулатори, получени от лиофилизирани бактериални лизати и клетъчни стени на различни микроорганизми (6): *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*.

**Инозин пранобекс** – инозинът представлява синтетичен пуринов аналог. Ендогенните пурины и другите инозинови средства притежават имуномодулаторна активност при редица болестни модели. Инозинът е с доказана имуномодулаторна активност ин-виво и ин-витро. Предполага се, че вероятният механизъм е пост-транскрипционен. Поради това се очаква инозиновите средства, към които се отнася и изопринозин, да имат място в терапевтичната схема при редица продължителни инфекции именно чрез имуномодулаторната си активност и добрата си поносимост (3).

Изопринозин повишава ендегенната цитокинова продукция и има имуномодулиращо и антивирусно действие. Редица проучвания разкриват стимулиращия му ефект върху вродените и адаптивни клетъчни отговори и цитокиновото производство.

Съгласно одобрената кратка характеристика на продукта, изопринозин е показан за лечение или повлияване на потиснатия или увреден клетъчен имунитет, както и на състояния с вирусна етиология, чието протичане често е свързано с имунодепресия. Антивирусният и антипаразитен ефект е доказан при инфекции, причинени от херпес вируси, HIV, ротавируси, *Pneumocystis carinii* и *Echinococcus alveolaris*.

Множество клинични проучвания доказват неговите имуномодулиращи свойства, като:

Нормализиране на клетъчно-медиерания имунитет чрез стимулиране диференциацията на Т-лимфоцитите в цитотоксични Т-клетки и усилване на лимфокиновата продукция. Повлияване функцията на НК-клетките. Повишаване продукцията на IL-1, IL-2, IL-10 и IFN- $\gamma$ . Усилване хуморалния имунен отговор чрез сти-

мулиране диференциацията на В-лимфоцитите и повишаване производството на антитела. Потенциране на неутрофилите, моноцитите и хемотаксиса на макрофагите и фагоцитозата (3).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аргирова, Р. и Комитова, Р. „За ваксините“ Изд. 2012
2. Икономова К. 2006. Имуномодулатори в клиничната практика. МедИнфо, 10, 2006, 17-20
3. Лесичкова С. и сътр. 2016 Имунопрофилактика на вирусни и бактериални инфекции. Сп. МедИнфо, бр. 10.
4. Митов Г. и съавт., „Микробиология“ Изд. АРСО, 2000
5. Минчев П. 2012. Имуномодулираща терапия при белодробни заболявания в детска възраст. Сп. МедИнфо, бр. 8.
6. Митов, И. И съав., част втора „Ръководство за практически упражнения по медицинска микробиология“ Изд. АРСО, 2015
7. Berzofsky J. A. et al., Strategies to use immune modulators in therapeutic vaccines against cancer. Semin Oncol. 2012 Jun; 39(3):348-57.
8. Riedel S. 2005 Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination, Proc (Bayl Univ Med Cent). 2005 Jan; 18(1): 21–25.
9. [www.cdc.gov/vaccines/index.html](http://www.cdc.gov/vaccines/index.html)
10. [www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/Rabies\\_Vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rabies_Vaccine_rates_information_sheet.pdf)