Sposoby immunostymulacji u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych

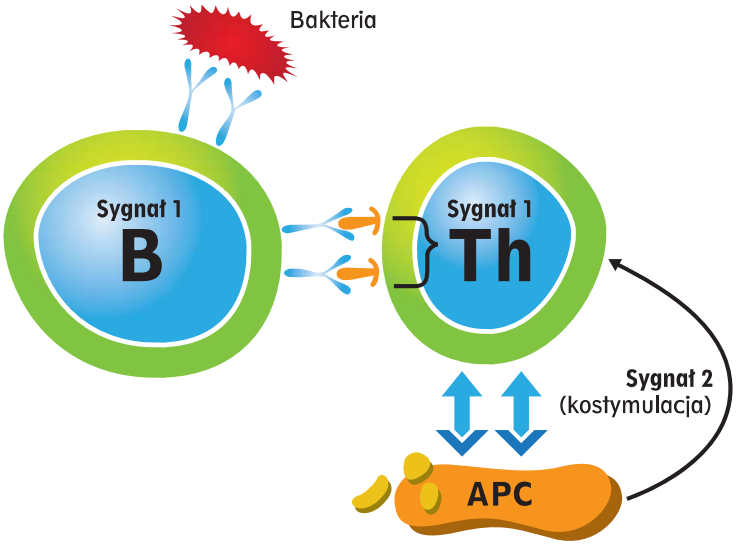
Dr hab. n. med. Jarosław Paśnik, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Zadaniem układu odpornościowego jest ochrona organizmu przed atakiem patogenów, takich jak: bakterie, wirusy, grzyby i pasożyty. Składa się on z dwóch części różniących się pochodzeniem i warunkujących odporność nieswoistą i swoistą.

Mechanizmy działania układu immunologicznego

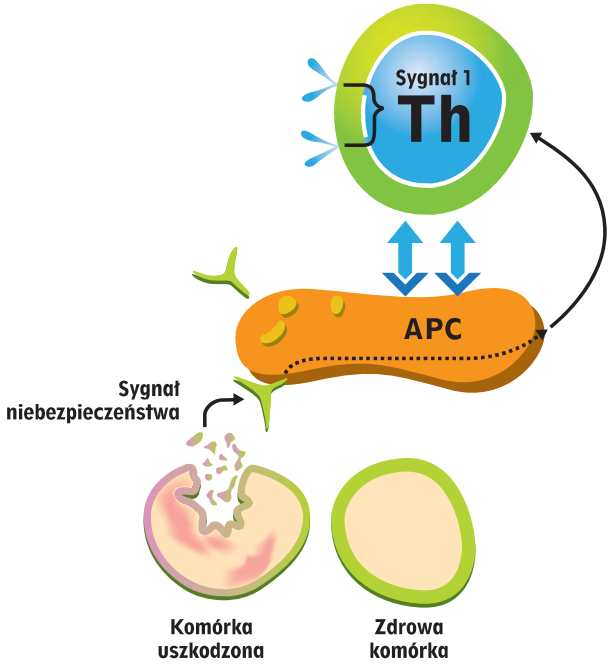
Mechanizmy działania układu odpornościowego wciąż nie zostały szczegółowo poznane. W klasycznym modelu zaproponowanym przez Burneta obrona organizmu przez układ odpornościowy jest prowadzona poprzez dyskryminację i selekcję między antygenami własnymi i obcymi. Swoisty typ odpowiedzi układu odpornościowego ma na celu odróżnienie antygenów własnych (ang. *self* – S) od antygenów obcych (ang. *non-self* – NS), które najczęściej opisywane są jako antygeny zewnętrzne[1,2]. Aby doszło do powstania swoistej odpowiedzi immunologicznej, konieczne, ale niewystarczające, jest rozpoznanie obcej determinanty antygenowej NS przez specyficzne receptory na powierzchni limfocytów T i B (Ryc. 1).

Nowy, coraz częściej przebijający się do opinii badaczy pogląd dotyczący odpowiedzi układu odpornościowego na zagrożenie ustroju patogenem zaprezentowany został w 1994 roku przez Matzinger. Zdaniem autorki wcześniej funkcjonujące teorie opierające się na tezie: „układ odpornościowy odróżnia swoje od obcego" należy zastąpić stwierdzeniem: „układ odpornościowy odróżnia bezpieczne od niebezpiecznego"[3]. Według sformułowanego przez Matzinger modelu niebezpieczeństwa (ang. *danger model*), komórki ustroju, gdy poddawane są różnego rodzaju stresom, wysyłają różnego rodzaju sygnały niebezpieczeństwa (ang. *danger signals*), które aktywują komórki prezentujące antygen. Stres uszkadzający komórkę może mieć charakter biologiczny (patogeny), chemiczny (toksyny) lub fizyczny (mechaniczny, termiczny). Czynnik obcy, który nie prowadzi do uszkodzenia komórek i tkanek, może nie wywoływać odpowiedzi immunologicznej. Szczególnie duże znaczenie dla rozwoju odpowiedzi układu odpornościowego według tej teorii przypisuje się profesjonalnym komórkom prezentującym antygen (komórki dendrytyczne)[3].



Rycina 1. Model działania układu odpornościowego wg Burneta i Medawara z późniejszymi modyfikacjami. Limfocyty T pomocnicze oraz limfocyty T cytotoksyczne rozpoznają obce determinanty antygenowe na powierzchni APC, którymi najczęściej są komórki dendrytyczne, makrofagi, a także limfocyty B. Antygen ulega następnie degradacji enzymatycznej na fragmenty peptydowe, które łączą się z antygenami zgodności tkankowej MHC klasy I lub II i zostają przetransportowane na powierzchnię komórki APC. Tam są rozpoznawane przez obecne na limfocytach T receptory TCR, a proces ten określany jest jako 1 sygnał. Ograniczenie sygnału wyłącznie do oddziaływania MHC-antygen-receptory TCR powoduje m.in. brak wydzielania przez limfocyty T IL-2 i IFN-γ, przez co osiągają stan anergii i nie odpowiadają na kolejne bodźce. Warunkiem powstania pełnego sygnału umożliwiającego proliferację komórek T jest powstanie dodatkowego (wtórnego, kostymulującego) sygnału do aktywacji według[1,2].

Komórki te muszą rozpoznać sygnał niebezpieczeństwa i poprzez pobudzanie limfocytów T dziewiczych mają zdolność indukcji odpowiedzi ustroju (Ryc. 2).



Rycina 2. Model działania układu odpornościowego wg Matzinger. Sygnał niebezpieczeństwa prowadzi do ekspresji cząsteczek drugiego sygnału i do uruchomienia limfocytów Th. Gdy drugi sygnał nie występuje, komórki Th ulegają apoptozie lub anergii klonalnej i nie pełnią funkcji doprowadzających do zniszczenia patogenu według[3].

Substancje pełniące według teorii Matzinger rolę sygnałów bezpieczeństwa mogą mieć pochodzenie endogenne lub egzogenne. Spośród endogennych antygenowych sygnałów alarmowych wyróżnia się własne fragmenty DNA, nukleotydy przemieszczające się po rozpadzie komórek do przestrzeni międzykomórkowej, białka szoku cieplnego, cytokiny i reaktywne formy tlenu. Egzogenne sygnały niebezpieczeństwa obejmują liczne związki charakterystyczne dla patogenów i określane jako wzorce molekularne związane z patogenami PAMP (ang. *pathogen associated molecular patterns*). Pojawienie się w ustroju PAMP, takich jak lipopolisacharyd LPS (ang. *lippopolysaccharide*) lub charakterystyczny dla niektórych wirusów dwuniciowy RNA, świadczy jednoznacznie o infekcji i jest bardzo istotnym sygnałem niebezpieczeństwa[3].

Możliwości korekcji aktywności układu odporności

Układ odpornościowy posiada bardzo precyzyjne mechanizmy autoregulacyjne, które nadzorowane są przez różne populacje komórek i wydzielane przez nie mediatory. Aktywność układu immunologicznego jest modulowana w zależności od potrzeb ustroju. W niektórych sytuacjach preferowane jest szybkie pobudzenie mechanizmów obrony przed wpływem czynników środowiskowych (sygnałów niebezpieczeństwa), w innych konieczne jest zahamowanie reakcji immunologicznych po ustaniu ekspozycji na czynniki narażenia. W pewnych, często niezrozumiałych okolicznościach dochodzi do zaburzeń homeostazy układu odporności. Pewne mechanizmy tego układu w sposób niekontrolowany ulegają wtedy wzmocnieniu, a inne osłabieniu. Spotykamy się z takimi sytuacjami u pacjentów z chorobami alergicznymi, autoimmunizacyjnymi, zakaźnymi i nowotworowymi.

W różnych stanach chorobowych związanych z nieprawidłową odpowiedzią układu immunologicznego coraz częściej próbujemy ją korygować. Możliwe są dwa sposoby postępowania: zastosowanie immunosupresji lub stymulacja układu odporności. Nadmierny zaktywowany układ immunologiczny, odpowiadający przesadnie na bodźce egzo- i endogenne, prowadzący do samouszkodzenia organizmu wymaga zastosowania **immunosupresji**. Ta metoda terapii jest bardzo często wykorzystywana u pacjentów po przeszczepach narządów, u pacjentów cierpiących na groźne dla życia choroby autoimmunizacyjne. W leczeniu immunosupresyjnym wykorzystuje się wiele grup leków, m.in. glikokortykosteroidy, tiopuryny (azatiopryna, mykofenolan mofetylu), leki alkilujące (cyklofosfamid) i leki izolowane z grzybów (cyklosporyna, takrolimus, syrolimus). W celu supresji układu odpornościowego stosuje się ponadto immunoglobuliny w dużych dawkach, a także plazmaferezę (jest to metoda nieswoistej wymiany osocza, która polega na jego oddzieleniu wraz z obecnymi ewentualnymi czynnikami chorobotwórczymi – patogenami od elementów morfotycznych krwi).

Zdecydowanie częściej ingerencja lekarza w układ odpornościowy skupia się obecnie na jego stymulacji. Stosowanie **immunostymulacji** w Polsce datuje się od początku lat siedemdziesiątych, kiedy pierwsze próby podejmowali profesorowie Julian Aleksandrowicz i Wit Rzepecki. Pierwszy z nich starał się leczyć niedobory odporności u pacjentów chorych na białaczkę, drugi leczył miastenię poprzez usuwanie przerośniętej grasicy. Kolejne lata prac doprowadziły do wytworzenia leku będącego wyciągiem z grasic cielęcych, mającego zwiększać aktywność tymopoetyczną.

W pracach tych uczestniczyli także prof. Marek Dąbrowski i biochemik Gabriel Turowski, przyjaciel Jana Pawła II, który doradzał lekarzom watykańskim stosującym preparaty grasicze także u papieża.

Leczenie immunostymulujące określane jest niekiedy jako **immunorehabilitacja**, a także **immunopotencjalizacja**, czy też **immunokorekcja**. Leczenie preparatami grasicy nazwane jest **immunorekonstrukcją**. Immunostymulanty wprowadza się w pierwotnych i wtórnych niedoborach odporności, w chorobach nowotworowych. Najczęstszą przyczynę sięgania po preparaty tej grupy u dzieci stanowią natomiast nawracające zakażenia dróg oddechowych (NZDO).

Nawracające zakażenia dróg oddechowych u dzieci jako problem kliniczny

Jak wskazują dane opracowane przez Światową Organizację Zdrowia, NZDO są główną przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5. roku życia. W krajach o wysokiej umieralności (np. w Azji Południowo-Wschodniej i w Afryce) odsetek zgonów wynosi nawet do 23%. W krajach rozwiniętych NZDO są przyczyną około 20% wszystkich wizyt lekarskich, a ich terapia pochłania 75% światowego zapotrzebowania na antybiotyki[4]. Większa częstość zachorowań u dzieci w porównaniu do dorosłych związana jest z odrębnościami budowy i czynności układu oddechowego oraz z niedojrzałością układu odpornościowego. Różnice morfologiczne i czynnościowe układu oddechowego sprzyjają łatwemu szerzeniu się zakażeń, szybkiemu rozwojowi obturacji, a także zaburzeń wentylacji typu restrykcyjnego oraz upośledzeniu mechanizmów oczyszczania dróg oddechowych i eliminacji patogenów[5]. Sprawność obrony układu oddechowego przed drobnoustrojami warunkuje prawidłowy rozwój ontogenetyczny jego narządów, tkanek i prawidłowy przebieg miejscowych i układowych procesów immunoregulacyjnych. W skład nieswoistych mechanizmów obronnych układu oddechowego wchodzą bariery anatomiczne błony śluzowej i bariery fizykochemiczne, z których największą rolę odgrywają wydzielany śluz, transport śluzowo-rzęskowy, filtracja powietrza, kichanie, kaszel, odruch nagłośni i drenaż chłonny. Do elementów odporności nieswoistej (naturalnej) wchodzi także wiele komórek i mediatorów, takich jak: makrofagi, neutrofile, laktoferyna, fibronektyna, kolektyny i tlenek azotu (NO)[5].

W porównaniu do dorosłych odpowiedź układu odpornościowego dziecka na czynniki patogenne nie jest efektywna. Obserwowane w pierwszych latach życia niedobory odporności warunkowane są stopniem niedojrzałości układu odpornościowego, który w różnym stopniu dotyczy wszystkich jego składowych. Niedojrzałość układu odporności humoralnej u noworodków i niemowląt związana jest z obniżoną zdolnością syntezy i uwalniania immunoglobulin. Wśród dzieci młodszych z nawracającymi NZDO stwierdza się obniżone stężenie immunoglobulin – IgG u 57% dzieci, a IgA u 17% dzieci[6]. U części dzieci w okresie noworodkowym, niemowlęcym i wczesnodziecięcym obserwuje się także duże niedobory odporności komórkowej. Pula rezerwowa krwinek białych w szpiku jest kilkukrotnie mniejsza niż u ludzi dorosłych. Niedojrzałość ilościowa i czynnościowa neutrofilów powoduje niekiedy zaburzenie wczesnej odpowiedzi przeciwzapalnej i większe prawdopodobieństwo uogólniania się procesu zapalnego[7]. Niska ekspresja cząstek adhezyjnych na komórkach APC (ang. *antigen presenting cells*) powoduje słabszą odpowiedź na czynniki chemotaktyczne i obniżoną migrację do ogniska zapalnego[2,7]. W pierwszych miesiącach życia u dziecka obserwuje się mniejsze nasilenie reakcji cytotoksycznej limfocytów T, niedobór czynności wspomagającej i supresorowej limfocytów B oraz obniżoną syntezę cytokin pro- i antyzapalnych[7].

Postępowanie lekarskie u dzieci z NZDO powinno być dwukierunkowe. Po pierwsze istotne jest wyleczenie stanu ostrego. W drugim etapie ważne jest także działanie profilaktyczne zapobiegające powtórnym zachorowaniom. Istotne znaczenie ma prowadzenie szczepień ochronnych podstawowych i uzupełniających, klimatoterapia, edukacja prowadząca do wypracowania prawidłowych nawyków higienicznych, odpowiednie żywienie, rehabilitacja ruchowa, hartowanie ciała i usuwanie zagrożeń środowiskowych. Coraz większą rolę przypisuje się obecnie także leczeniu farmakologicznemu wykorzystującemu metody immunomodulacji.

Możliwości leczenia immunostymulującego

Obecne na rynku liczne preparaty immunoaktywujące są owocem poszukiwań metod sterowania i modulacji odpowiedzi układu odpornościowego. Wśród nich należy wymienić szczepionki nieswoiste, polisacharydy i peptydy izolowane z grzybów, preparaty zawierające alkoksyglicerole lub skwaleny uzyskiwane z rekinów, preparaty bioregulacyjne (leki homeopatyczne), preparaty grasicze oraz leki przeciwwirusowe.

W doborze leczenia immunostymulującego istotne znaczenie dla lekarza powinien mieć wiek dziecka i wywiad chorobowy oceniający częstość, umiejscowienie, przebieg, czas

trwania infekcji. Optymalna dla wyboru właściwego typu immunostymulatora byłaby także ocena ilościowa i czynnościowa układu odpornościowego. Ze względu na koszty finansowe badania wskaźników charakteryzujących odpowiedź humoralną i komórkową rzadko są jednak możliwe.

Szczepionki nieswoiste

Szczepionki nieswoiste (stosowane donosowo, doustnie i w formie iniekcji) w swoim składzie zawierają kombinacje ekstraktów różnych gatunków bakterii (liofilizowane wyciągi, lizaty lub zabite bakterie, rybosomy, proteoglikany błon komórkowych) najczęściej będących czynnikami etiologicznymi zakażeń dróg oddechowych. Mechanizm działania szczepionek nieswoistych ma opierać się na nieswoistym pobudzaniu elementów odporności naturalnej poprzez działanie na błony śluzowe przewodu pokarmowego i aktywację układu odpornościowego błon śluzowych układu oddechowego. W kilku opublikowanych, prowadzonych na dużych grupach pacjentów, badaniach klinicznych, randomizowanych, często z podwójnie ślepą próbą i placebo udowadniano, że po stosowaniu takiej formy profilaktyki przy dobrej tolerancji leku zmniejsza się częstość zapaleń w układzie oddechowym, krótszy jest czas ich trwania, mniejsze zużycie antybiotyków, mniejsza liczba dni nieobecności w przedszkolu czy szkole[8,9].

Polisacharydy i peptydy izolowane z grzybów

W immunoprofilaktyce zakażeń dróg oddechowych u dzieci coraz większe znaczenie przypisuje się polisacharydom i peptydom izolowanym z grzybów. Czynniki aktywujące układ odpornościowy wyodrębnione z grzybów są β-D-glukanami, które wiążą się z określonymi strukturami na komórkach. Aktywacja komórek układu odpornościowego z udziałem tych substancji odbywa się poprzez działanie na receptory TLR2, TLR4, a także cząsteczki adhezyjne: CD11b/CD18, laktozyloceramid, receptory zmiatacze, oraz Mac-1[10]. Najczęściej stosowanymi w medycynie glukanami są: lentinan izolowany z *Lentinus edodes* (twardziak jadalny), krestin izolowany z *Coriolus versicolor* (wrośniak różnobarwny), schizofylan izolowany z *Schizophyllum commune* (rozszczepka pospolita) i β-glukan izolowany z *Pleurotus ostreatus* (boczniak ostrygowaty).

Główna aktywność glukanów, podanych w odpowiednich koncentracjach, skupia się na aktywacji limfocytów T. Pod ich wpływem zwiększa się proliferacja tych komórek w odpowiedzi na mitogen, wzrasta aktywność fagocytarna komórek żernych, zmniejsza aktywność komórek NK i układ dopełniacza. Te ostatnie właściwości glukanu sprawiają, że próbuje się go wykorzystać w onkologii[10]. Prace japońskie dowodzą, że lentinan przedłuża życie pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami żołądka po zastosowaniu łącznie z chemioterapią[11,12].

Dotychczas nieliczne badania otwarte wskazują na dobrą tolerancję β-glukanów i pozytywne efekty ich stosowania u dzieci z nawracającymi zakażeniami układu oddechowego. Jesenak i wsp. w grupie 215 dzieci zbadali efektywność długotrwałego (ponad trzy miesiące) stosowania preparatu zawierającego ten glukan. Wykazali znamienne zmniejszenie częstości infekcji w stosunku do poprzedniego sezonu. Spadek zachorowań wyznaczony na 50% redukcję obserwowano u 71,2% dzieci. Wykazano istotnie niższą liczbę zakażeń u dzieci stosujących preparat β-glukanu w porównaniu do grupy dzieci nieleczonych (3,6 vs. 8,9 infekcji na rok/dziecko, $p<0,05$). Nie potwierdzono natomiast zależności stosowania β-glukanu i zmniejszenia częstości występowania gorączek i stosowania antybiotykoterapii[13]. Inne doniesienia wskazują na zmniejszenie częstości zakażeń indukowanych wysiłkiem fizycznym u sportowców po długotrwałym stosowaniu preparatów β-glukanu[14]. W randomizowanych badaniach z użyciem podwójnie ślepej próby w grupie 50 sportowców oceniano skutek trzymiesięcznego stosowania preparatu β-glukanu na częstość infekcji i wybrane wskaźniki układu odpornościowego. Wykazano istotnie niższą częstość zakażeń górnych dróg oddechowych u sportowców stosujących ten glukan w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Jednym z zastosowań preparatów zawierających glukan jest także ich oczekiwany wpływ miejscowy na tkankę limfatyczną gardła. Leki będące kompilacją glukanu, witamin C, B5, B6 i B12 oraz jonów mają w zamyśle producentów łagodzić objawy związane z przerostem migdałka gardłowego i migdałków podniebiennych u dzieci. Schorzenia te są przyczyną nawracających zakażeń dróg oddechowych u tych pacjentów. Dotychczas brak jest jednak doniesień oceniających skuteczność kliniczną tych preparatów i trudno porównywać ich działanie z innymi preparatami immunostymulującymi.

Preparaty roślinne

W opracowaniach światowych preparaty roślinne określane są jako modyfikatory odpowiedzi biologicznej – BRM (ang. *biological response modifiers*)[9]. Na komórkach układu odporności nieswoistej obecne są receptory rozpoznające wzorce molekularne mikroorganizmów, z których najważniejszą grupę stanowią receptory Toll-podobne – TLR (ang. *Toll-likereceptors*). Te receptory potrafią rozpoznać wiele strukturalnych elementów drobnoustrojów i specyficzne cechy

kwasów nukleinowych mikroorganizmów[15]. Po aktywacji receptorów TLR komórki syntetyzują i wydzielają cytokiny pobudzające odpowiedź nieswoistą i swoistą. Jako główny mechanizm działania naturalnych środków immunostymulujących pozyskiwanych z roślin, grzybów i bakterii wymienia się obecnie aktywację receptorów TLR.
Działanie immunotropowe leków roślinnych gwarantują uzyskiwane z preparatów roślinnych polisacharydy (heteroglikany zawierające galaktozę, ksylozę, ramnozę, arabinozę i glikozę), glikoproteiny, w tym lektyny oraz cały szereg związków niskocząsteczkowych, w tym alkaloidy, polifenole, chinoliny[9,15]. Jednymi z najpowszechniej wykorzystywanych w profilaktyce infekcji dróg oddechowych są preparaty uzyskane z jeżówki purpurowej, wąskolistnej lub bladej. Wykazuje się ich korzystne działanie na nieswoiste elementy układu odpornościowego, głównie działanie bakteriobójcze, opisuje się zmniejszenie częstości i ciężkości przebiegu zakażeń dróg oddechowych, istnieją także doniesienia niewykazujące takiego działania w stosunku do preparatów zawierających jeżówkę[16,17].
W profilaktyce zakażeń dróg oddechowych stosuje się preparaty aloesu, na którego potencjalne właściwości immunostymulujące zwraca się uwagę już od dawna, wskazując w badaniach na jego wzmacniający wpływ na parametry układu odpornościowego, głównie odporności naturalnej[9].

Do innych związków pochodzenia roślinnego dostępnych w aptekach i sklepach zielarskich, które mają z założenia wspomagać nasz układ odpornościowy, należy zaliczyć propolis wykazujący działanie immunostymulujące i przeciwbakteryjne, preparaty z kłączy żeń-szenia stymulujące fagocytozę, preparaty uzyskiwane z pestek grejpfruta, preparaty z owoców Gac (*Momordica Cochinchinesisspreng*), rokitnika zwyczajnego (*Hippophae rhamnoides*), jagody kolcowoju chińskiego (*Lycium chinesis*) i owoców dzikiego cili (*Rosa roxburghii Tratt*). Oprócz licznych działań leczniczych producenci tych preparatów wymieniają także zwiększanie odporności nieswoistej. Na rynku pojawiły się także preparaty zawierające wyciągi z czarnego bzu (*Sambucus nigra*). W leczeniu infekcji dróg oddechowych i układu moczowego wykorzystywane są zawarte w nim antocyjany posiadające zdolność „wymiataczy" wolnych rodników tlenowych. Jak u większości preparatów leczniczych o pochodzeniu roślinnym, także w przypadku dzikiego bzu brak dotychczas jednoznacznych dowodów wskazujących na działanie tego suplementu diety.

Bardzo popularne, zwłaszcza w tzw. „profilaktyce domowej", są preparaty zawierające czosnek (*Allium sativum*), nierzadko przygotowywane przez samych rodziców w postaci nalewek łączących czosnek, miód i cytrynę. Od dawna znane są jego właściwości przeciwbakteryjne, zwraca się uwagę na polifenole o działaniu biologicznym[18].

Preparaty grasicze
Stosowanie preparatów grasiczych wciąż budzi duże kontrowersje. Wyciągi z grasic zwierzęcych są popularne za naszą zachodnią granicą ze względu na potencjalne działanie tymopoetyczne. W założeniu ich efekt ma polegać na zwiększeniu puli komórek odpornościowych, przede wszystkim limfocytów T. Pomimo tego, że opisuje się m.in. efektywne działanie hormonów grasicy w terapii i profilaktyce NZDO u dzieci, to wciąż oczekuje się na kompleksową ocenę ich wpływu na dojrzewający układ odpornościowy dziecka[18].

Leki syntetyczne
Lek przeciwwirusowy *inosine pranobex* – IP jest to syntetyczny związek zawierający połączenie 1 cząsteczki inozyny z 3 cząsteczkami 4 (acetyloamino) – benzoesanu 1-(dimetyloamino-2-propanolu). Jak wskazują dotychczasowe badania *in vitro* i *in vivo*, IP jest środkiem immunostymulującym, który aktywuje układ odpornościowy do odpowiedzi na zakażenie wirusowe i skraca jego przebieg. Mimo że podstawowym przeznaczeniem tego leku jest terapia zakażeń wirusowych, po wielu latach obecności na rynku okazuje się, że pierwotnym efektem jego działania jest immunostymulacja. Udowodniony jest aktywujący wpływ IP na syntezę i uwalnianie cytokin: IL-1, IL-2, IL-10, TNF-α, IFN-γ, a także IgG przez stymulowane komórki układu odpornościowego[19,20].

Dotychczasowe publikacje wskazują na skuteczność IP jako środka immunostymulującego u dzieci z zakażeniami dróg oddechowych[19,20].

Leki bioregulacyjne
Profilaktyczne podawanie preparatów bioregulacyjnych (leków homeopatycznych) może odgrywać ważną rolę w zapobieganiu nawrotom zapaleń dróg oddechowych u dzieci. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się preparaty o potencjalnym działaniu przeciwzapalnym i immunostymulującym np.: Traumeel S, Lymphomyosot Heel, Engystol, Gripp-Heel, te dwa ostatnie działają korzystnie w odniesieniu do zakażeń wirusowych[22].

Włączenie preparatów z tej grupy opiera się na hipotezie istnienia trzech filarów leczenia homotoksykologicznego chorób przewlekłych o etiologii zapalnej. Są to detoksykacja, immunomodulacja i aktywacja komórkowa. W prze-

biegu chorób, takich jak: nawracające zakażenia dróg oddechowych, w komórkach narastają zaburzenia regulacji. Warunkiem koniecznym skutecznie przeprowadzonej terapii jest wcześniej zastosowane oczyszczanie z homotoksyn. W drugim etapie wprowadzana jest immunomodulacja. W tym momencie leczenia ingerencja terapeutyczna dotyczy równowagi pomiędzy limfocytami pomocniczymi Th1, Th2 i Th3. Komórki te poprzez regulację wydzielania cytokin wywierają kolosalny wpływ na kształt odpowiedzi immunologicznej po zadziałaniu bodźca. Limfocyty Th1 odpowiadają przede wszystkim za odporność komórkową, zwiększając aktywność komórek NK i komórek żernych. Limfocyty Th2 wywierają wpływ na odporność humoralną. Po aktywacji czynnikiem infekcyjnym stymulują produkcję przeciwciał przez limfocyty B. Antagonistyczne działanie obu szlaków Th1 i Th2 jest nadzorowane i odpowiednio modulowane przez limfocyty Th3 określane jako komórki regulatorowe. Wytwarzany przez nietransformujący czynnik wzrostu beta (TGF-β) utrzymuje równowagę pomiędzy limfocytami Th1 i Th2[15].

Doniesienia naukowe wskazują na korzystny wpływ stosowania leków antyhomotoksycznych w terapii zakażeń dróg oddechowych u pacjentów dorosłych. W badaniach *in vitro* inkubacja komórek linii HeLa w obecności preparatu Engystol i Gripp-Heel wzmagała syntezę i uwalnianie przez nie IFN typu 1[23]. Wzrost produkcji IFN-γ przez ludzkie limfocyty T pobudzane przez Engystol potwierdziły także badania przedstawione przez Enbergs[24]. W badaniach Oberbauma i wsp. wykazano zmniejszenie replikacji wirusów HSV, RSV i HRV przez komórki hodowane w obecności preparatu Engystol[25]. Badania *in vivo* potwierdzają, że stosowanie preparatu Engystol skraca długość leczenia infekcji i zmniejsza ilość objawów u pacjentów dorosłych cierpiących na zakażenia górnych dróg oddechowych[26,27]. Skuteczność preparatów antyhomotoksycznych jest potwierdzana obserwacjami klinicznymi u pacjentów dorosłych. Zachęcające są także dane dotyczące stosowania tych preparatów u dzieci. W badaniach Torbickiej i wsp. obserwowano łagodniejszy przebieg i szybkie cofanie się objawów zakażenia wirusem RSV (ang. *respiratory syncytial virus*) u niemowląt po stosowaniu preparatu Engystol. Towarzyszyła temu poprawa aktywności fagocytów tych dzieci i zmniejszona zapadalność na infekcje w kolejnych miesiącach obserwacji[22]. W innych dużych wieloośrodkowych badaniach prospektywnych potwierdzono skuteczność stosowania preparatu Engystol u pacjentów w różnych grupach wiekowych, także wśród pacjentów pediatrycznych w leczeniu i profilaktyce zakażeń dróg oddechowych[28].

Podsumowanie

Poszukiwanie metod sterowania reakcjami układu odpornościowego jest w ostatnich latach jednym z ważniejszych celów badań doświadczalnych i klinicznych. Efektem tych opracowań są wprowadzane coraz to nowsze grupy i generacje środków mających według producentów działanie immunoaktywujące. Spodziewany efekt leczenia osiągany jest często po przewlekłym, często seryjnym i opartym o określone algorytmy stosowaniu. Sprzeczne niekiedy doniesienia dotyczące skuteczności leczenia poszczególnymi preparatami, jak i kontrowersje dotyczące schematów terapii, stwarzają potrzebę rewizji leczenia indywidualnie u każdego pacjenta. U dzieci, zwłaszcza uczęszczających do żłobków i przedszkoli, ze względu na dużą możliwość transmisji zakażeń dobry efekt osiągany po stosowaniu preparatu immunostymulującego w pojedynczym cyklu predysponuje do podawania go w kolejnych cyklach. Niepowodzenie leczenia związane z notowanym zwiększeniem liczby i ciężkości zachorowań lub z wystąpieniem objawów ubocznych uzasadnia natomiast przerwanie stosowania danego preparatu. Dobór środka immunostymulującego i schematu terapii powinien być przez lekarza przeprowadzony z rozwagą, ze względu na brak danych dotyczących wpływu ingerencji immunofarmakologicznej w dojrzewający układ odpornościowy. Dodatkowe niebezpieczeństwo stwarza także ogromna i stale rosnąca na rynku ilość suplementów diety, których stosowanie nie jest objęte restrykcjami Prawa Farmaceutycznego. Dobra i ekspansywna reklama tych preparatów jako skutecznych leków „podnoszących odporność" wprowadza do raczkującej wciąż immunoterapii chaos, a jednocześnie niesie w sobie ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji niepożądanych. Mogą one wynikać z przewlekłego stosowania dużych dawek suplementów diety, z ich interakcji z innymi przyjmowanymi lekami i pokarmami, a także z nadwrażliwości pacjenta na dany składnik suplementu. Wymaga to od lekarzy stałej czujności i reagowania na niepotrzebną polipragmazję, szczególnie niebezpieczną u małych pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Burnet F.M.: Qualitative differences in the immune response. *Can. J. Microbiol.* 1956, 2: 153-162.
2. Davies E.G.: Impaired immunity in children. *Current Paediatrics* 2006, 16, 16-28.
3. Matzinger P.: Tolerance, danger, and the extender family. *Ann. Rev. Immunol.* 1994, 12: 991-1045.
4. World Health Organisation. Acute respiratory infections: the forgotten pandemia. Bull. WHO 1998, 76: 101-103.
5. Milanowski A.: Budowa i rozwój płuc. [w:] A. Limanowski (red.): Choroby układu oddechowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2000, 11-24.
6. De Baets F., Kint J., Pawels R., Laray J.: IgG subclass deficiency in children with reccurant bronchitis. *Eur. J. Pediatr*. 1992, 151: 274-278.
7. Zeman K.: Możliwości immunokorekcji w leczeniu i profilaktyce nawracających zakażeń dróg oddechowych u dzieci. [w:] Zeman K. (red.): Zaburzenia odporności u dzieci. PZWL, Warszawa, 2002, 249-261.
8. Gawlik R., Danek K.: Immunomodulacja szczepionkami bakteryjnymi w przewlekłych chorobach układu oddechowego. *Wiad. Lek*. 1999, 52: 470-475.
9. Zapała Ł., Lasek W.: Naturalne immunostymulatory egzogenne. *Post. Biol. Kom*. 2007, 3: 581-594.
10. Lull C., Wichers H.J., Savelkoul H.F.: Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflamm*. 2005; 2: 63-80.
11. Fuita H., Ogawa K., Ikuzawa M., Muto S., Matsuki M. i wsp.: Effects of krestin PSK on drug-metabolizing enzymes with special refernce to the activation of FT-201. *GanTo Kagaku Ryoho* 1986, 13: 2653-2657.
12. Nio Y., Shiraishi T., Tsubono M., Morimoto H., Tseng C.C. i wsp.: In vitro immunomodulating effect of protein-bound polysaccharide PSK on peripheral blond, regional notes, and spleen lymphocytes in patients with gastric cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*1991, 32: 335-341.
13. Jesenak M., Sanislo L., Kuniakova R., Rennerova Z., Buchanec J., Banovcin P.: Immunoglukan P4H In the prevention of reccurent airway infections in children. *Czech.-Slov. Pediat.* 2010, 11: 639-647.
14. Murphy E.A., Davis J.M., Carmichael M.D., Mayer E.P. i wsp.: Benefis of oat beta-glucan and sucrose feedings on infection and macrophage antiviral resistance following exercise stress. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2009, 297: R1188-R1194.
15. Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N.: Niedobory odporności. [w:] Immunologia kliniczna, G. Senatorski (red.), Czelej, Lublin 2009, I, 57-84.
16. Erhard M., Kellner J., Wild J.: Effect of echinacea, aconitum, lachesis and apis extracts, and their combination on phagocytosis of human granulocytes. *Phytother. Res*. 1994, 8: 14-17.
17. Barrett B.: Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. *J. Pediatr*. 2004, 145: 135-136.
18. Cordero O.J., Maurer H.R., Nogueira M.: Novel approaches to immunotherapy using thymic hormones. *Immunol. Today* 1999, 18: 10-13.
19. Wiedermann D., Wiedermannova D., Lokaj J.: Immunorestoration in children with recurrent respiratory infections treated with isoprinosine. *Int. J. Immunopharmacol*. 1987, 9: 947-949.
20. Litzman J., Lokaj J., Krejci M., Pesak S. i wsp.: Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur. J. Pediatr*. 1999, 158: 32-37.
21. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa R.F., Flenady V., Sienna-Monge J.J.L.: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006, Issue 4, Art. CD004974, DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
22. Torbicka E., Brzozowska-Binda A., Uzarowicz A.: Wyniki badań nad zastosowaniem preparatu antyhomotoksycznego Engystol N w leczeniu zakażeń RSV u dzieci. *Biol. Med.* 1998, 7: 2-8.
23. Roeska K., Seilheimer B.: Antiviral activity of Engystol® and Gripp-Heel®: an in-vitro assessment. *J Immune Based Ther. Vaccines* 2010, 16: 6-11.
24. Enbergs H.: Effects of the homeopathic preparation Engystol on interferon-gamma production by human T-lymphocytes. *Immunol. Invest.*2006, 35: 19-27.
25. Oberbaum M., Glatthaar-Saalmuller B., Stolt P., Weiser M.: Antiviral activity of Engystol: an in vitro analysis. *J.Altern. Complement. Med*. 2005, 11: 855-862.
26. Schmiedel V., Klein P.: A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: An observational study. *Explore* 2006, 2: 109-114.
27. Fimiani V.C.: Immunomodulatory effect of the homeopathic drug Engystol-N on some activities of isolated human leucocytes and in whole blood. *Immunopharm. Immunotoxicol.*2000;22:103-115.
28. Herzberger G.: Homeopathic treatment of infections of various origins: a prospective study. *Biomedical Therapy* 1997; 4: 123-127.