

Н. Х. Сетдикова, А. М. Борисова,
Т. И. Андропова, Н. М. Голубева, Б. В. Пинегин

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИХ НОВЫМ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОМ ЛИКОПИДОМ

Институт иммунологии Минздравмедпрома России, Москва

Среди хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) наиболее распространенных! является хронический бронхит (ХБ), который выявляется у 14% населения. Одной из главных причин, способствующих возникновению и прогрессированию хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе, является нарушение как местных механизмов защиты слизистых оболочек респираторного тракта, так и системного иммунитета.

В настоящее время ведется активный поиск препаратов, способных оказывать эффективное иммунокорригирующее действие при ХНЗЛ. В многочисленных исследованиях последних лет приводятся данные о хорошем эффекте иммунокорректоров бактериального происхождения: бактериальных вакцин, лизатов клеточной стенки бактерии, анатоксинов. К недостаткам этих препаратов относятся различные токсические и пирогенные реакции, значительно ограничивающие их широкое применение. В связи с этим создание высокоэффективных и в то же время малотоксичных иммуномодуляторов остается актуальной задачей современной клинической иммунологии. Особый интерес вызывают мурамил-дипептиды [5] и, в частности, N-ацетил-глюкозаминил-β-ацетилмурамил-β-аланин-O-изоглутамин (ГМДП). Этот препарат обладает выраженной иммуностимулирующей способностью и не вызывает пирогенных и токсических эффектов. ГМДП (ликопид) синтезирован В. Т. Ивановым и Т. М. Андроновой [2, 4, 14] в Институте биорганической химии им. М. М. Шемякина. В многочисленных исследованиях показаны высокая адьювантная и протективная активность ГМДП, его противоопухолевое действие, способность стимулировать функциональную активность фагоцитирующих клеток, и лимфоцитов [1, 6-11].

Иммуномодулирующая активность ГМДП обусловлена усилением под его влиянием экспрессии поверхностных белков макрофагов, участвующих в представлении антигена, инициации пролиферации и дифференцировки лимфоцитов (HLA-DR, CD25) [9, 16]. При испытании в клинике установлено, что ГМДП является высокоэффективным средством для профилактики гнойно-

септических послеоперационных осложнений и обладает способностью стимулировать функциональную активность фагоцитирующих клеток [12].

Следовательно, моноцитарно-макрофагальная система является главной мишенью иммуномодулирующего действия ГМДП. В настоящее время ГМДП разрешен для медицинского применения при лечении и профилактике вторичных иммунодефицитных состояний и имеет фармакологическое название "ликопид".

Целью данного исследования- явилось изучение клинической эффективности ликопида у больных ХБ и его влияния на функциональную активность фагоцитирующих клеток.

Методика исследования. В испытание были включены совершеннолетние пациенты мужского и женского пола с ХБ в фазе ремиссии и обострения, нуждающиеся в коррекции иммунной системы. Исследование проводили двойным слепым методом. Больные, получающие плацебо, принимали таблетки, содержащие тот же наполнитель, что и ликопид, и имеющие такую же форму и цвет. Подбор пациентов осуществляли методом рандомизации. Больные ХБ в фазе обострения наряду с иммунокорригирующей терапией получали антибактериальное и симптоматическое лечение. Наблюдение за больными проводили в течение 6 мес с момента обследования и лечения. Ликопид назначали в курсовых дозах 10 мг (по 1 мг в течение 10 дней), 60 мг (по 10 мг в течение 6 дней), 180 мг (по 30 мг в течение 6 дней). Пациенты 1-й группы (31 больной) получали суточную дозу 10 мг, 2-й группы (21) — 60 мг, 3-й группы (10) — 180 мг. Всего в исследовании участвовали 62 больных.

При клиническом обследовании, учитывали жалобы больного, наличие кашля, одышки, жесткого дыхания, хрипов в легких, данные функции внешнего дыхания, рентгенологического и бронхоскопического исследования.

Функциональную активность фагоцитирующих клеток изучали с помощью спонтанной и люминолзависимой хемилюминесценции, а также по экспрессии молекул адгезии на моноцитах периферической крови молекул адгезии — HLA-DR и CD 18.

Исследование люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) фагоцитирующих клеток проводили на приборе 1251 LKB по методике В. М. Земскова и соавт. [9] путем регистрации пика спонтанной и индуцированной ЛЗХЛ. Последнюю индуцировали опсонизированным зимозаном в концентрации 20 мг/мл. Индекс стимуляции (ИС) вычисляли путем деления величины пика индуцированной ЛЗХЛ на величину спонтанной ЛЗХЛ в тот же момент времени. Анализ экспрессии молекул адгезии на моноцитах периферической крови проводили с помощью моноклональных антител против HLA-DR- и CD 18-антигенов, полученных в Институте иммунологии (зав. лаборатории А. В. Филатов), и лазерной проточной цитометрии (цитометры "Epics", "Profile II". "Coultronics", Франция).

Результаты и обсуждение. Оценка клинической эффективности ликопида. В курсовых дозах 10 и 60 мг ликопид оказывал выраженное терапевтическое действие. Так, при применении препарата в дозе 10 мг происходило снижение частоты случаев кашля с мокротой с 40 до 20% и влажных хрипов с 33 до 20%. Эндобронхит I и II степени до лечения наблюдался соответственно у 53 и 47% больных, после лечения — у 13 и 13%. Примерно такие же результаты были получены в группе больных, получавших курсовую дозу 60 мг. У пациентов, получавших плацебо, значительной динамики не отмечено.

септических послеоперационных осложнений и обладает способностью стимулировать функци-

: При анализе клинической картины у больных, получавших ликопид в дозе 180 мг, каких-либо положительных изменений не наблюдалось.

Важным показателем эффективности иммуностимулирующего препарата является длительность ремиссии после проведенного лечения. Его оценку осуществляли по балльной шкале: ремиссия продолжительностью 6 мес — 4 балла, 5 мес — 3 балла, 4 мес — 2 балла, 3 мес — 1 балл, менее 3 мес — отсутствие эффекта. Мы считали положительным эффект, оцененный в 4, 3 и 2 балла; при оценке 1 балл и отсутствии эффекта результат лечения считали отрицательным. При суммировании больных с положительным эффектом, получавших курсовые дозы 10 и 60 мг, оказалось, что ликопид вызвал положительный эффект у 76% пациентов, плацебо — у 7,4% (табл. 1). С помощью метода несмещенной доверительной оценки при 5% уровне значимости [15] выявлено статистически значимое различие процента положительных результатов в группах больных, получавших ликопид и плацебо.

Оценка иммунологической эффективности ликопида. У больных ХБ в стадии обострения ликопид в курсовой дозе 10 мг не влиял на исследуемые параметры хемиллюминесценции. Однако при разделении пациентов на высоко-, средне- и низкореагирующих установлено, что ликопид вызывает статистически значимый эффект на хемиллюминесценцию, особенно на ее кумулятивный показатель — индекс хемиллюминесценции (табл. 2). Как видно из табл. 2, ликопид снижает хемиллюминесценцию у больных с ее повышенным значением и увеличивает у больных с пониженными значениями, т.е. этот препарат действует как иммуностимулятор. Поскольку хемиллюминесценция зависит от образования активных форм кислорода, обуславливающих гибель микроба в фагоците, повышение этого показателя до определенного уровня имеет важное значение для борьбы организма с инфекционным агентом, но повышенное образование активных форм кислорода может играть и отрицательную роль, так как последние вызывают повреждение органов и тканей [17]. В связи с этим снижение повышенных и повышение пониженных уровней хемиллюминесценции являются положительным моментом в иммуномодулирующем действии диоксида.

Как и у больных 1-й группы, у пациентов, получавших ликопид в курсовой дозе 60 мг, при суммарной оценке результатов хемиллюминесценции значимых изменений не выявлено. Однако при разделении пациентов на высоко-, средне- и низкореагирующих установлено, что препарат оказывает статистически значимое влияние на уровень хемиллюминесценции, особенно на ее кумулятивный показатель — индекс хемиллюминесценции (табл. 3). Как видно из табл. 3, и в этих исследованиях ликопид оказывал иммуномодулирующее влияние: снижал уровень хемиллюминесценции у больных с его повышенным значением и увеличивал хемиллюминесценцию у

Таблица 11.-.-.

Оценка клинической эффективности ликопида по продолжительности ремиссии после проведенного лечения

Клинический эффект	Баллы	Число больных			
		лечение ликопидом		лечение плацебо	
		абс.	%	абс.	%
Положительный	4, 3, 2	19	76	2	7,4
Отрицательный	1, 0	6	24	25	92,6

Примечание. Звездочка — различия между группами с применением ликопида и плацебо существенны при 5% уровне значимости. *%, **%, ***%

больных с пониженными значениями, т.е. действовал как иммуностимулятор.

При анализе антигенов на мононуклеарных фагоцитах установлено увеличение экспрессии молекул адгезии CD 18, достоверное при 10% уровне значимости. Наблюдалась также отчетливая тенденция к увеличению экспрессии на моноцитах HLA-DR-антигенов. Но это увеличение из-за большого разброса данных не является статистически значимым. Следовательно, результаты лечения больных ликопидом полностью совпадают с данными, полученными в эксперименте [9, 16].

При анализе результатов иммунологического исследования с применением курсовой дозы ликопида 180 мг выявлено, что в этой дозе препарат оказывает некоторое отрицательное воздействие на иммунную систему организма: происходит снижение экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах периферической крови, достоверное при 10% уровне значимости, а также достоверное снижение показателей спонтанной хемиллюминесценции. Отмечено снижение и показателей индуцированной хемиллюминесценции, однако из-за большого разброса индивидуальных показателей оно не является статистически значимым.

Следует подчеркнуть, что при биохимическом исследовании крови выявлено достоверное снижение уровня мочевины у больных, получавших курсовую дозу 60 мг. Наблюдалась также тенденция к снижению уровня креатинина в крови.

Суммируя представленные результаты, можно сделать вывод, что ликопид вызывает выраженный клинический и иммунологический эффект при ХБ, что проявляется статистически значимым по сравнению с контролем (плацебо) удлинением ремиссии после проведенного лечения и улучшением показателей функционального состояния фагоцитирующих клеток. Это дает нам основание рекомендовать ликопид к применению в комплексном лечении ХНЗЛ. ■

Выводы.

1. Ликопид (М-ацетил-глюкозаминил-Ы-ацетилмурамил-Ь-аланин-О-изоглутами, минимальный компонент клеточной стенки бактерии) обладает выраженной клинической эффективностью при ХБ, что проявляется не только существенным: улучшением состояния больного,

Таблица 2

Влияние ликопида (курсовая доза 10 мг) на ИС хемилиуминесценции в зависимости от ее исходных значений у больных ХБ в фазе обострения

Величина ИС	n	Срок исследования	
		0-й день	10-й день
Менее 9	3	7,3 ± 1,7	30,6 ± 1,3*
9-30	2	13,5 ± 0,5	14,8 ± 2,8
Более 30	4	70,7 ± 10,3	13,5 ± 4,5*

Примечание. Здесь и в табл. 3 звездочка — $p < 0,05$.

2. но и статистически значимым удлинением ремиссии после проведенного лечения по сравнению с контролем (плацебо).

3. Ликопид обладает иммуномодулирующими свойствами в отношении функциональной активности фагоцитирующих клеток периферической крови больных ХБ: повышает пониженное и понижает повышенное, образование этими клетками активных форм кислорода.

3. В оптимальной дозе ликопид усиливает экспрессию на моноцитах периферической крови больных ХБ молекул адгезии — CD 18.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова И. Е., Филимонова Г. И., Андропова Т. М. // Радиобиология. — 1992. — Т. 32, выл. 4. — С. 566-570.
2. Андропова Т. М., Ростовцева Л. И., Добрушкина А. П. и др. // Биорган, химия. — 1980. — Т. 6. — С. 1820-1841.
3. Изучение функционального состояния фагоцитов человека: (Кислородный метаболизм и подвижность клеток): Метод, рекомендации / Земсков В. М., Барсуков А. А., Безносенко С. А. и др. — М., 1988.
4. Иванов В. Т. // Вопр. мед. химии. — 1984. — Т. 30. — С. 23-31.
5. Ледерер Э. Мурамилпептиды как иммуномодуляторы, факторы сна и витамины: Перспективы биоорганической химии и молекулярной биологии. — М., 1986. — С. 294-298.
6. Манько В. М., Скворцов В. Ю., Мастерняк Т. Б. и др. // Иммунология, — 1988. — № 6. — С. 34-37.
7. Манько В. М., Скворцов В. Ю., Мастерняк Т. Б. и др. // Там же. — № 7. — С. 38-41.

Влияние ликопида (курсовая доза 60 мг) на ИС хемилиуминесценции в зависимости от исходных значений у больных ХБ в фазе ремиссии

Величина ИС	n	Срок исследования	
		0-й день	10-й день
Менее 9	2	8,1 ± 1,1	13,2 ± 1,2*
9-30	4	29 ± 2,1	25,7 ± 1,3
Более 30	4	87,3 ± 1,9	44,8 ± 2,5*

Манько В. М., Скворцов В. Ю., Мастерняк Т. Б. и др. //

- Там же. — 1989. — № 2. — С. 23-26.
8. Несмеянов В. А., Хайдуков С. В., Кололева Т. Л. и др. // Биол. мембраны. — 1989. — Т. 6, № 3. — С. 243-245.
 9. Рахмилевич А. Я., Обернихин С. С., Рахмилевич М. С. // Антибиотики и химиотер. — 1989. — № 11. — С. 836-839.
 10. Фукс Б. В., Рахмилевич А. Я., Пименов А. А. и др. // Там же. — 1987. — № 10. — С. 497-499.
 11. Хаитов Ре М. Д., Пинегин Б. В., Андропова Т. М. и др. // Иммунология. — 1994. — № 2. — С. 47-50.
 12. Шальцына Т. А., Бутаков А. А., Антипов И. А. и др. // Там же. — 1993. — № 2. — С. 47-53.
 13. Andronva T. M., Ivanov V. T. // Sov. med. Rev. D. Immunol. — 1991. — Vol. 4. — P. 1-63.
 14. Hey D. An introduction to Hayesian Statistical Inference for Economists / Ed. M. Robertson. — New York, 1987. : ■
 15. Nesmeyanov V. A.; Khaidukov S. V., Komaleva R. L. et al. // Biomed. Sei. - 1990. - Vol. 1 - P. 151-155.
 16. Sibille Y, Reynolds H. Y. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1990. — Vol. 141. — P. 471-501.

Поступила 12.01.95

FUNCTIONAL ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD PHAGOCYTING CELLS FROM PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASE TREATED WITH A NEW RUSSIAN IMMUNOMODULATOR LICOPID. — N. Kh. Setdikova, A. M. Borisova, T. M. Andronova, N. M. Golubeva, B. V. Pineghin

Licopid (N-acetyl-glucosamynil-N-acetyl-uramyl-L-alanin-D-isoglutamin, Minimal component of bacterial cell wall) proved effective in chronic bronchitis, has immunomodulating properties as regards functional activity of phagocytic cells from peripheral blood of patients with chronic bronchitis. In optimal doses licopid enhances expression on monocytes of peripheral blood from chronic bronchitis sufferers of adhesion molecule CD 18. The conclusion is made on licopid efficacy in combined treatment of chronic nonspecific pulmonary diseases.