

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Б. В. ПИНЕГИН, Т. М. АНДРОНОВА. 1998

УДК 615.276.4.038

Б. В. Пинегин, Т. М. Андропова

НЕКОТОРЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ЛИКОПИДА

ГНЦ — Институт иммунологии Минздрава РФ, Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

История вопроса. Иммуниетет является одной из важнейших защитных реакций, направленных на сохранение постоянства внутренней среды организма путем элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы. Последние могут иметь экзогенное или эндогенное происхождение. К первым относятся микроорганизмы, ко вторым — клетки данного организма, измененные под влиянием ксенобиотиков, вирусов, опухолевой трансформации.

Функциональная активность иммунной системы существенно зависит от той антигенной нагрузки, которая приходится на данный организм. Значительная доля в этой нагрузке принадлежит микробной флоре. Микроорганизмы являются сильными стимуляторами иммунитета, и в их отсутствие, например у стерильных животных, функциональная активность иммунной системы резко снижается [8].

При попадании в организм любой микроб вызывает два вида ответа: специфический и неспецифический. Первый заключается в развитии специфического иммунитета, направленного против данного, проникшего в организм микроба, второй — в усилении неспецифической резистентности и повышении устойчивости организма против ряда других микро-

бов. Таким образом, практически любой микроорганизм обладает выраженной в той или иной степени иммуностимулирующей активностью. Помимо этого, некоторые микробы обладают адьювантной активностью. Она проявляется способностью данного микроба при совместном введении с каким-либо антигеном повышать его иммуногенную активность, т. е. усиливать развитие гуморального и клеточного иммунного ответа. Классическим примером такого микроба являются микобактерии туберкулеза. Вот уже более полувека для стимуляции иммунного ответа к самым разнообразным антигенам в эксперименте применяют адьювант Фрейнда, представляющий собой взвесь микобактерий туберкулеза в водно-масляной эмульсии. Его введение совместно с антигеном может в десятки раз увеличивать иммунный ответ к этому антигену. Введение живым одним адьюванта Фрейнда резко повышает неспецифическую резистентность организма к ряду микроорганизмов, т. е. этот адьювант обладает иммуностимулирующей активностью. Эти данные побудили исследователей выяснить, какое вещество в микобактериях в большей степени, чем другие, вызывает иммуностимулирующий и адьювантный эффекты.

В 1974 г. группа французских исследователей под руководством Е. Lederer [10] установила, что сравнительно небольшое по молекулярной массе вещество мурамилдипептида (МДП), являющееся составным компонентом пептидогликана клеточной стенки, вызывает такие же иммуностимулирующий и адьювантный эффекты, как и целые клетки микобактерий. Это открытие явилось новой эрой в учении об иммуномодуляторах и положило начало созданию серии новых препаратов, обладающих способностью воздействовать на иммунологическую реактивность, — препаратов мурамилдипептидного ряда.

МДП вызывает, как уже отмечалось, адьювантный эффект, обладает способностью стимулировать антиинфекционную резистентность, противоопухолевый иммунитет, активировать иммунокомпетентные клетки и индуцировать синтез ряда цитокинов [9,11]. Эти свойства МДП могли быть хорошим основанием для внедрения данного вещества как лечебного препарата, но из-за высокой пирогенности он оказался непригодным для клинического применения. В связи с этим в нашей стране и за рубежом был синтезирован ряд его аналогов, получивших разрешение на медицинское применение или проходящих в настоящее время, клинические испытания. Мы считаем целесообразным привести краткую справку об этих препаратах, взятую из обзора [12].

Аналоги МДП. 6-О-(тетрадецилгексадеcanoил)-К-ацетилмурамил-Ь-аланил-О-изоглутамин (вещество В30-MDP) проходит клинические испытания как адьювант в гриппозной вакцине. Такая вакцина индуцирует более , сильное образование антител к вирусу гриппа по сравнению с обычной. •-

К-ацетилглюкозамин-Н-ацетилмурамил-Е-аланил-О-изоглутамин-Ь-аланил-глицерил-дипальмитат: (фирменное название "ImmTher") проходит клинические испытания у больных с неоперабельным раком и метастазами в печень. -г.■

i-MTP-PE представляет собой препарат, в котором к мурамилтрипептиду ковалентно присоединен дипальмитойлфосфатидилэтаноламин и весь этот комплекс включен в липосомы. Клинические испытания у больных с неоперабельными опухолями и метастазами в печень показали наличие статистически значимого удлинения продолжительности жизни при применении этого препарата по сравнению с историческим контролем.

Мурабутид представляет собой N-ацетилмурамил-Е-аланил-О-изоглутами-а-п-бутиловый эфир, прошедший клинические испытания при различных формах вторичной, иммунологической недостаточности. Вероятно, в настоящее время он получил на Западе разрешение на медицинское применение.

■ Ромуртид представляет собой N-ацетилмурамил-Ь-аланил-Д-изоглутамин-стероил-Е-лизин. Препарат получил в Японии разрешение на медицинское применение у раковых больных с целью стимуляции лейкопоза после радиотерапии или химиотерапии. •■ I. ■ ;

Липоид представляет собой Ы-ацетилглюкозаминил-1-4-М-ацетилмураоил-Е-аланил-О-изоглутамин (ГМДП). Это вещество было выделено из противоопухолевого препарата бластолизина, представляющего собой гидролизат клеточных стенок молочнокислых бактерий [1]. Показано, что ГМДП обладает большей иммуностимулирующей активностью, чем МДП, но в отличие от МДП является практически апиrogenным. В. Т. Ивановым и Т. М. Андроновой была разработана оригинальная методика получения ГМДП синтетическим путем. ГМДП успешно прошел клинические испытания и получил разрешение на медицинское применение при ряде заболеваний, связанных с нарушением иммунитета, под фармакопейным названием "липоид".

Обоснование применения препаратов бактериального происхождения для стимуляции антиинфекционного иммунитета. Как известно, все микроорганизмы делятся на внеклеточные (ста-

филококки, стрептококки, пневмококки и др.) и внутриклеточные (микобактерии, хламидии, вирусы и др.). В защите организма от этих микробов участвуют несколько различающихся между собой механизмов. В защите организма от внеклеточных микробов принимает участие триада: иммуноглобулины, комплемент и нейтрофилы, причем первые два участника триады опсонизируют возбудителя, т. е. подготавливают для поглощения и переваривания фагоцитом.

В защите организма от внутриклеточных микробов также участвует триада, но более расширенная по составу участников:

1) макрофаги: НК-клетки, Т-лимфоциты как источники цитокинов, "вооружающих" эффекторные клетки;

2) цитокины: интерлейкин (ИЛ)-12, ИЛ-1, фактор некроза опухоли (ФНО) и др.;

3) эффекторные клетки: активированные цитокинами макрофаги, НК-клетки и Т-киллеры. Следует указать, что такие цитокины, как ФНО и ИЛ-1, также повышают и функциональную активность нейтрофилов.

Внутриклеточный микроорганизм, проникая в интактный макрофаг, размножается в нем, и такая клетка является распространителем инфекции в организме. Макрофаги, активированные цитокинами, способны подавлять размножение проникших в них возбудителей, т. е. обладают бактериостатической активностью. Активированный макрофаг обладает также цитотоксической активностью, способностью убивать вирусинфицированные клетки. Этот вид активности является главным механизмом подавления распространения вируса в организме. Несколько упрощая вопрос, можно сказать, что гибель возбудителя в организме в значительной степени зависит от функционального состояния фагоцитарной системы: нейтрофилов, макрофагов, а также Т-клеток — источника цитокинов, "вооружающих" фагоциты.

В то же время функционирование Т-системы иммунитета зависит от функциональной активности макрофагов и, конкретно, от их способности представлять Т-лимфоцитам антигенные детерминанты в комплексе с антигенами главного комплекса гистосовместимости; от способности продуцировать цитокины, необходимые для активации Т-клеток.

Макрофаги являются первым звеном в развитии иммунного ответа. Их активация ведет в конечном счете к активации и клеточного, и гуморального иммунитета. Отсюда очевидно, что любое вещество, которое повышает функциональную активность макрофагов, будет повышать и функциональную активность всех компонентов иммунного ответа. Также очевидно, что вещества, которые в наибольшей степени стимулируют фагоцитарное звено иммунитета и прежде всего клетки моноцитарно-макрофагальной системы, будут в наибольшей степени вызывать стимуляцию и антиинфекционного иммунитета.

Поскольку вещества микробного происхождения являются сильными стимуляторами иммунитета, становится понятным, почему большое число лекарственных препаратов, действие которых направлено на стимуляцию иммунитета, приготовлено из микроорганизмов. Их можно разделить на препараты, состоящие из целых микробных клеток (БЦЖ), бактериальных полисахаридов (продионозан, пирогенал), экстрактов (бронховаксом, бронхомунал) и рибосом (рибомунил) микробных клеток, препаратов клеточной стенки (биостим, лактолен) и минимальных компонентов клеточной стенки (мурамилдипептиды). Все эти препараты обладают выраженной способностью стимулировать фагоцитоз и повышать антиинфекционную резистентность макроорганизма [5]. Главными компонентами, ответственными за иммуностимулирующую-активность целых бактерий и их экстрактов, являются пептидогликаны клеточной стенки, а в пептидогликане — ГМДП.

■ Экспериментально установлено, что при фагоцитозе грамположительных бактерий ферменты макрофагов расщепляют пептидогликан этих бактерий с образованием дисахарида-дипептида — ГМДП, но не МДП, и ГМДП секретируется этими клетками в окружающую среду [13]. Показано, что мурамилдипептиды постоянно поступают из кишечника во внутреннюю среду организма и являются естественными регуляторами иммунитета, выработанными в процессе эволюции. Возникает вопрос: если эффекта стимуляции фагоцитарного иммунитета можно добиться с помощью целых бактерий, то зачем использовать химически чистое вещество ГМДП. Ответ на этот вопрос очень прост: чтобы бактерии или препараты из клеточной стенки оказали на организм иммуностимулирующее действие, они должны быть поглощены макрофагами и расщеплены ими с образованием ГМДП, т. е. макрофаги должны иметь полный набор необходимых и хорошо функционирующих ферментов. Но при вторичных иммунодефицитах функциональная активность макрофагов сильно понижена и, следовательно, сильно понижена способность расщеплять пептидогликаны с образованием ГМДП. Вводимые при таких состоя-

ниях препараты из целых микробных клеток или их лизатов окажутся малоэффективными или вообще неэффективными.

Учитывая все изложенное выше, можно констатировать, что применение препаратов микробного происхождения, способных стимулировать фагоцитоз, является наиболее обоснованным для повышения антиинфекционного иммунитета и лечения вторичных иммунодефицитных состояний. Среди лекарственных средств этого происхождения наиболее обоснованным является применение препаратов мурамилдипептидного ряда, являющихся естественными стимуляторами иммунитета.

Механизм действия ликопида. Главными мишенями действия ликопида в организме являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда [3, 4]. В этих клетках ликопид усиливает: поглощение и переваривание микробов (микробицидную функцию), образование активных форм кислорода, активность лизосомальных ферментов, цитотоксичность по отношению к вирусинфицированным клеткам, экспрессию DR-антигенов HLA, синтез у-интерферона, ИЛ-1, ФИО, колониестимулирующих факторов (КСФ) и других цитокинов.

Стимуляция ликопидом синтеза ИЛ-1 и ФИО ведет к усилению микробицидной функции нейтрофилов и моноцитов/макрофагов; стимуляция синтеза у-интерферона — к усилению цитотоксической активности макрофагов, NK-клеток и Т-киллеров; стимуляция экспрессии DR-антигенов HLA и синтеза ИЛ-1 — к усилению антителообразования; стимуляция синтеза К-СФ — к усилению лейкопоза. Таким образом, ликопид стимулирует все формы противонейтрофильной защиты организма: фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет. Кроме того, ликопид стимулирует в печени систему цитохрома P-450, обладающего способностью разрушать различные токсины и ксенобиотики.

В организме ликопид вызывает следующие эффекты:

антиинфекционный (антибактериальный, противогрибковый, противовирусный), противовоспалительный, репаративный, лейкопоэтический, детоксифицирующий и гепатопротективный.

Клиническая эффективность ликопида. Ликопид является синтетическим аналогом естественного продукта — компонента клеточной стенки всех бактерий обладающего иммуностимулирующей и адьювантной активностью. Он выпускается в таблетках по 1 и 10 мг по 10 штук в упаковке.

Клинические испытания ликопида проводились в соответствии с правилами GCP (good clinic practice) с применением двойного слепого рандомизированного контроля. На основании этих клинических испытаний ликопид получил разрешение на медицинское применение при следующих заболеваниях у взрослых [6]: при хронических неспецифических заболеваниях легких — ХНЗЛ (бронхиты, трахеиты, хронические пневмонии и др.); при туберкулезе; при гнойно-воспалительных процессах кожи и мягких тканей, связанных в основном с оперативными вмешательствами; при герпетических инфекциях, в частности при офтальмогерпесе; при поражениях шейки матки вирусом папилломы человека; при псориазе.

Кроме того, ликопид высокоэффективен при бронхиальной астме, осложненной инфекционным компонентом; острых и хронических герпетических инфекциях любой локализации; хронических цитомегаловирусных инфекциях; вагинозах; трофических язвах; профилактике сезонных острых респираторных заболеваний.

Основные схемы назначения ликопида. При ХНЗЛ для профилактики обострений, а также при нестойкой ремиссии ликопид рекомендуется по 1 таблетке (10 мг) внутрь в течение 6—10 дней. При обострении процесса ликопид назначают по 1—2 таблетки (1 мг) под язык в течение 10 дней. Включение ликопида в комплексную терапию ХНЗЛ не только существенно улучшает общее состояние больного, но и увеличивает продолжительность ремиссии до 1,5 года. При бронхиальной астме, осложненной инфекционным компонентом, ликопид назначают по 1—2 таблетки (1 мг) под язык 1 раз в день в течение 10 дней. Включение ликопида в комплексную терапию бронхиальной астмы способствует удлинению ремиссии до 1 года.

При туберкулезе легких рекомендуется проведение лечения ликопидом в виде 3 курсов по 6—7 дней с перерывами между курсами 2 нед. По этой схеме ликопид назначают внутрь по 1 таблетке (10 мг) в день. Включение ликопида в комплексную терапию туберкулеза существенно уменьшило продолжительность бацилловыделения и ускорило скорость закрытия каверн.

Для профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных процессов ликопид назначают по 1 таблетке (1 мг) под язык 1 раз в течение 10 дней. Это позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений примерно в 3 раза. При лечении гнойно-воспалительных процессов средней тяжести ликопид назначают по 2 таблетки (1 мг) под язык 2—3 раза в день в течение 10 дней; при тяжелом течении — по 1 таблетке (10 мг) внутрь в течение 10 дней. Применение ликопида способствует быстрому очищению раны от гнойно-некротических масс, уменьшению отека и гиперемии, появлению свежих

грануляций и более быстрому заживлению раны. В настоящее время на основании клинического опыта мы можем рекомендовать ликопид для лечения длительно незаживающих ран практически любой этиологии.

При лечении трофических язв ликопид назначают по 2 таблетки (1 мг) под язык 3 раза в день в течение 3 дней; в тяжелых случаях — по 1 таблетке (10 мг) внутрь 2 раза в день в течение 10 дней. При лечении язв, связанных с заболеванием вен у женщин, уже на 9—10-й день отмечено уменьшение выделений, появление свежих и сочных грануляций, уменьшение размеров язвы и ее полное заживление у 90% больных.

При тяжелом течении офтальмогерпеса ликопид назначают по 1 таблетке (10 мг) внутрь 2 раза в день 2 курсами по 3 дня с 3-дневным перерывом; при более легком течении — по 2 таблетки (1 мг) под язык 2—3 раза в день в течение 10 дней. При назначении ликопида существенно ускорились сроки эпителизации роговицы, происходило быстрое купирование воспалительного процесса, увеличивалась острота зрения.

При лабиальном и генитальном герпесе, герпетическом дерматите, опоясывающем лишае средней тяжести ликопид назначают по 2 таблетки (1 мг) под язык 2—3 раза в день, в тяжелых случаях — по 1 таблетке (10 мг) 1—2 раза в день в течение 10 дней. При применении ликопида в комплексном лечении герпетических инфекций уже на 5-й день прекращается появление новых высыпаний, а еще через 3—5 дней отмечается их полное исчезновение. Продолжительность ремиссии у больных с рецидивирующим герпесом была примерно около 1 года.

При поражениях шейки матки вирусом папилломы человека (ВПЧ) применение ликопида на 8—10-й день после оперативного вмешательства по 1 таблетке (10 мг) внутрь в течение 10 дней давало 100% эффективность лечения, т. е. отсутствие рецидивов заболевания по крайней мере в течение 1 года. При незначительных поражениях шейки матки ВПЧ (не более 30%) ликопид эффективен и в виде монотерапии. В этом случае его назначают внутрь по 1 таблетке (10 мг) 3 курсами по 7 дней с перерывами между курсами 2 нед. В этих случаях ликопид в 90% наблюдений вызывает полное исчезновение папиллом и дисплазии эпителия.

При вагинозах ликопид может применяться в виде монотерапии. Его назначают по 1—2 таблетки (10 мг) 1—2 раза в день в течение 10—20 дней. Применение ликопида ведет к исчезновению дискомфорта, выделений из влагалища, исчезновению условно-патогенной и появлению молочнокислой микрофлоры.

■ Для профилактики сезонных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) ликопид назначают по 2 таблетки (1 мг) под язык 2—3 раза в день в течение 5—10 дней. Его применение приводит к снижению ОРЗ примерно в 3 раза. Ликопид также высокоэффективен и в стадии prodromы. Его применение по указанной выше схеме может полностью отменить развитие заболевания. В случае же развития заболевания оно протекает, как правило, в легкой форме и без осложнений.

При псориазе ликопид применяют по 1 таблетке (10 мг) внутрь 2 раза в день в течение 10 дней, затем в течение следующих 10 дней по 1 таблетке (10 мг) через день. Эффективность применения ликопида при псориазе составляет примерно 80%. При положительном результате уже на 5—6-й день наблюдаются прекращение высыпаний, уменьшение шелушения, регрессия и полное исчезновение бляшек к 15—20-му дню.

Стратегия применения ликопида. Как известно, иммунотропные лекарственные средства редко используются в виде монотерапии и, как правило, являются составной частью комплексного лечения соответствующих заболеваний [7]. Основной сферой применения ликопида являются заболевания, в этиологии и патогенезе которых инфекционные агенты играют существенную роль. В связи с этим в большинстве случаев при лечении таких заболеваний применяются антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты. Возникает вопрос: как применять в таких случаях ликопид. На этот вопрос может быть только один ответ: одновременно с антибиотиками, противогрибковыми и противовирусными средствами. Здесь уместно напомнить, что в конечном счете гибель большинства как внеклеточных, так и внутриклеточных микробов происходит в фагоцитарных клетках — нейтрофилах или макрофагах. При одновременном применении антибиотика и ликопида по возбудителю наносится двойной удар: антибиотик существенно подавляет функциональную активность возбудителя и делает его более чувствительным к киллерному эффекту фагоцита, а ликопид существенно повышает функциональную активность фагоцита, повышая его способность поглощать и убивать возбудителя. Аналогичная ситуация имеет место и при вирусной инфекции: ликопид, повышая цитотоксические свойства макрофагов и NK-клеток, существенно усиливает их

способность убивать вирусинфицированные клетки — главный путь диссеминации возбудителя в организме. Здесь также уместно отметить, что ликопид хорошо взаимодействует не только с антибиотиками, но и с препаратами интерферонового ряда и их индукторами. Нанесение тройного удара по возбудителю (противовирусное средство, ликопид и индуктор интерферона), по нашим наблюдениям, является исключительно эффективным при ряде хронических герпетических и цитомегаловирусных инфекциях.

Таким образом, главным принципом применения ликопида является его одновременное назначение с антимикробными средствами, что ведет к значительному повышению эффективности антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов и, следовательно, к быстрому купированию патологического процесса; к существенному снижению курсовой дозы этих препаратов; к сокращению числа койно-дней и сроков временной нетрудоспособности; к значительному удлинению ремиссии и существенному снижению вероятности развития рецидива.

Перспективы применения ликопида. Мы считаем, что ликопид показан в комплексе с противомикробными средствами практически при всех хронических инфекционно-воспалительных процессах бронхолегочного, урогенитального, желудочно-кишечного трактов, кожи и мягких тканей.

Большие перспективы имеются у ликопида для лечения хронических воспалительных процессов у детей, особенно у новорожденных. Это связано с тем, что у последних недостаточно сформирована моноцитарно-макрофагальная система, а ликопид, как это было показано выше, существенно повышает ее активность. В настоящее время ликопид проходит клинические испытания у детей в ведущих педиатрических центрах Москвы.

Особенно большие перспективы имеются у ликопида для лечения и профилактики злокачественных заболеваний. Здесь уместно напомнить, что большой интерес к препаратам мурамилдипептидного ряда, возникший в России и на Западе в 70-х годах, был в значительной степени связан с наличием у них, по данным экспериментальных исследований, выраженной противоопухолевой активности. Мы полагаем, что в ближайшем будущем ликопид будет применяться для повышения иммунитета и стимуляции лейкопоэза у раковых больных. Мы также полагаем, что он может оказаться эффективным в комплексе с цитостатическими препаратами при лечении злокачественных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова Т. М., Иванов В. Т. // *Sov. Med. Rev. D. Immunology*. — 1991. — Vol. 4. — P. 1—63.
2. Виницкий Л. И., Бунатян К. А., Пинегин Б. В. и др. // *Вести. Рос. АМН*. - 1997. - № 11. - С. 46-49.
3. Иванов В. Т., Хаитов Р. М., Андропова Т. М., Пинегин Б. В. // *Иммунология*. — 1996. — № 2. — С. 4—6.
4. Иванов В. Т., Андропова Т. М., Несмеянов В. А. и др. // *Клин. мед.* - 1997. - № 3. - С. 11-15.
5. Лазарева Д. И., Алехин Е. К. *Стимуляторы иммунитета*. — М., 1985.
6. Пинегин Б. В., Андропова Т. М., Хаитов Р. М. // *Medical Market*. - 1996. - № 5-6. - С. 10-13.
7. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // *Клин. мед.* — 1996. — № 8. — С. 7-12.
8. Чахава О. В., Горская Е. М., Рубан С. З. *Микробиологические и иммунологические основы гнотобиологии*. — М., 1982.
9. Dinarrello C. A., Krueger J. M. // *Fed. Proc.* — 1996. — Vol. 45. - P. 2545-2548.
10. Ellouz F, Adam A., Cioburi R., Lederer E. // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1974. — Vol. 59. — P. 1317—1325.
11. Sanceau J., Falcoff R., Beranger F., Carter D. B. // *Immunology*. — 1990. — Vol. 69. — P. 52—56.
12. Vermeulen M. W., Gray G. R. // *Infect, and Immun.* — 1984. — Vol. 46. - P. 476-478.
13. Werner G. H., Jolies P. // *Eur. J. Biochem.* - 1996. - Vol. 242. - P. 1-19.