

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.276.2/4.03:617-022].036.8

М. В. Пащенко*, А. С. Будихина*, Н. М. Голубева*, Б. И. Алхазова*, В. Л. Львов*,
В. А. Ступин**, А. И. Привиденцев**, С. Н. Трушин***, Д. В. Селиверстов***,
А. Ю. Огорельцев***, Б. В. Пинегин*, Р. М. Хаитов*

РЕЗУЛЬТАТЫ II/III ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ПОЛИМУРАМИЛ ПРИ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

*ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва; **Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва; ***Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань

Представлены результаты открытых, плацебо-контролируемых клинических испытаний II/III фазы отечественного иммуностимулятора полимураamil (ПМ) у больных с гнойной хирургической инфекцией. Основная группа (n = 30) получала стандартное лечение в сочетании с ежедневным введением ПМ в дозе 200 мкг внутримышечно в течение 5 дней; в контрольной группе (n = 30) проводили только стандартную терапию. У пациентов основной группы достоверно раньше разрешались симптомы воспаления, сокращалось время до нормализации температуры тела, уменьшалась выраженность боли, нарушений сна и общего дискомфорта. Общая эффективность лечения была оценена как хорошая у 83,3% больных в основной группе и только у 56,7% в контрольной (p < 0,05). В основной группе отмечено только одно нежелательное явление, не связанное с приемом препарата и не потребовавшее медицинского вмешательства. По данным лабораторного исследования препарат стимулировал компоненты иммунной системы, необходимые для борьбы с внеклеточной гнойной флорой. Таким образом, ПМ может применяться в качестве вспомогательного средства при лечении гнойных хирургических инфекций.

Ключевые слова: клинические испытания, гнойные инфекции, иммуностимуляторы, муcopeптиды, бактерицидность

Pashenkov M.V., Budikhina A.S., Golubeva N.M., Alkhazova B.I., L'vov V.L., Stupin V.A., Prividentsev A.I., Trushin S.N., Seliverstov D.V., Ogorel'tsev A.Yu., Pinegin B.V., Khaitov R.M.

RESULTS OF A PHASE II/III CLINICAL TRIAL OF AN IMMUNOMODULATOR POLYMURAMYL IN PATIENTS WITH PURULENT SURGICAL INFECTIONS

The paper presents the results of an open-label, placebo-controlled phase II/III clinical trial of an immunomodulatory drug Polymuramyl in patients with purulent surgical infections. An experimental group of 30 patients received the standard treatment together with Polymuramyl in a dose of 200 mcg IM once daily for 5 days. A control group of 30 patients received the standard treatment only. Polymuramyl significantly accelerated resolution of inflammation, reduced time to normalization of the body temperature, reduced pain, sleep disturbances and general discomfort. The overall effectiveness of treatment was judged as good in 83,3% patients in the Polymuramyl group and only in 56,7% in the control group (p < 0,05 in the χ -square test). Only one adverse event was registered in the Polymuramyl group, which was not caused by the drug being tested and did not require medical intervention. The laboratory examination revealed that Polymuramyl stimulated the components of the immune system that are involved in the elimination of extracellular purulent bacteria. In conclusion, Polymuramyl can be used as an auxiliary treatment of purulent surgical infection.

Key words: *clinical trials; purulent infections; immunostimulators; mucopeptides; bactericidal activity*

Введение. Несмотря на успехи в создании антимикробных средств, лечение инфекционно-воспалительных заболеваний остается непростой задачей. Основными причинами этого являются проблема антибиотикорезистентности и широкая распространенность иммунодефицитных состояний, которые могут быть как фоном при развитии острой инфекции, так и следствием длительно протекающей хронической инфекции. Эти факторы затрудняют, а в некоторых случаях делают невозможным достижение ремиссии с использованием стандартных средств — хирургического вмешательства и/или антимикробной терапии. Поэтому иммуностимуляторы, активизирующие собственные защитные силы организма, сохраняют свою нишу в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе гнойных инфекций.

Одним из классов иммуностимуляторов являются муcopeптиды, которые дают относительно мягкий, но хорошо воспроизводимый иммуностимулирующий эффект и действуют на иммунную систему через подробно охарактеризованные рецепторы и сигнальные пути [5, 7—9]. Хотя прообразом этого класса препаратов являются естественные соединения — фрагменты пептидогликана (ПГ)

клеточной стенки бактерий, — на сегодня он представлен в основном синтетическими и полусинтетическими аналогами [5—8, 12]. Это препараты мифамуртид, мурабутид, ромуртид, а также отечественный иммуномодулятор ликопид [3, 4, 10—12]. Основными преимуществами (полу)синтетических препаратов являются возможность контролировать их химический состав и исключение возможности контаминации другими иммуностимулирующими веществами бактериальной природы.

Однако и полностью естественные муcopeптиды имеют ряд достоинств. Во-первых, неограниченность источника сырья и отсутствие процедур химического синтеза делает получение естественных иммуностимуляторов относительно недорогим. Основным способом получения естественных муcopeптидов является ферментативный (лизоцимный) гидролиз ПГ, выделенного из клеточной стенки бактерий. Постоянство химического состава препарата достигается путем выделения и очистки фрагментов ПГ с известной химической структурой. Во-вторых, можно полагать, что иммунная система человека эволюционно настроена на распознавание веществ именно естественного происхождения, в связи с чем воздействие естественных иммуностимуляторов на иммунную систему будет более эффективным и сбалансированным.

Пинегин Борис Владимирович — д-р мед. наук, проф., зав. лаб., тел. 8(499)617-76-49, e-mail: bvpinegin@yandex.ru

Недавно нами были опубликованы результаты доклинических и I фазы клинических испытаний препарата полимурамил (ПМ), который представляет собой комплекс муропептидов, полученный путем лизоцимного гидролиза ПГ *Salmonellae typhi* (*S. typhi*) [1, 2]. В доклинических испытаниях показано, что препарат обладает ключевыми видами активности, которые можно ожидать от иммуностимулятора бактериальной природы: усиливает способность лейкоцитов убивать золотистый стафилококк, повышает резистентность мышей к летальной стафилококковой инфекции, индуцирует выработку ключевых защитных цитокинов у экспериментальных животных и в культурах человеческих макрофагов и дендритных клеток. ПМ был нетоксичен у мышей и крыс в дозе до 500 мг/кг при однократном внутримышечном (в/м) введении, а также в дозе до 45 мг/кг при ежедневном в/м введении в течение 3 мес; не оказывал мутагенное, эмбриотоксическое и тератогенное действие. I фаза клинических испытаний показала, что препарат хорошо переносится в разовой дозе до 400 мг в/м и в суммарной дозе 1 мг при курсовом в/м введении. Результаты иммунологических исследований, проведенных в ходе I фазы, подтвердили результаты доклинических испытаний: у лиц, получивших ПМ, возрастала способность лейкоцитов крови вырабатывать активные формы кислорода и убивать *St. aureus*, повышался сывороточный уровень С-реактивного белка, а также цитокинов и хемокинов, участвующих во врожденном иммунном ответе (MIP-1 β , MCP-1, интерлейкин-6). Все это послужило основой для проведения II/III фазы клинических испытаний ПМ у пациентов с гнойной хирургической инфекцией.

Материалы и методы. Исследуемый препарат ПМ представляет собой комплекс муропептидов, состоящий из трех компонентов:

- 1) β -N-ацетил-D-глюкозаминил-(1 \rightarrow 4)-N-ацетил-D-мурамил-L-аланил-D-изоглютаминил-мезо-диаминопимелиновой кислоты (ГМтри);
- 2) β -N-ацетил-D-глюкозаминил-(1 \rightarrow 4)-N-ацетил-D-мурамил-L-аланил-D-изоглютаминил-мезо-диаминопимелоил-D-аланина (ГМтетра);
- 3) димера ГМтетра (диГМтетра), в котором мономерные остатки ГМтетра соединены амидной связью между карбоксильной группой терминального D-аланина одного остатка ГМтетра и ω -аминогруппой мезо-диаминопимелиновой кислоты другого остатка ГМтетра.

Методика получения и оценки специфической активности ПМ описана ранее [1, 2]. Инъекционная форма препарата представляет собой стерильный водный раствор с концентрацией действующего вещества 400 мг/мл, разлитый в ампулы по 0,5 мл (200 мг на ампулу).

Протокол исследования. Исследование представляло собой плацебо-контролируемые, открытые клинические испытания II/III фазы. Основными задачами исследования были оценка клинической эффективности и безопасности ПМ у больных с гнойными хирургическими инфекциями. Дополнительная задача — исследование влияния ПМ на иммунную систему. Протокол исследования составлен в соответствии с принципами GCP и Хельсинкской декларации и одобрен Росздравнадзором. Исследование проводили на базе городской клинической больницы (ГКБ) № 15 им. О. М. Филатова г. Москвы и кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

В исследование включали лиц обоего пола в возрасте 18—75 лет с гнойно-некротическими процессами II—IV степени по Wagner (абсцессы, флегмоны, фурункулы, карбункулы), с температурой тела $> 38^{\circ}\text{C}$, местными клиническими признаками воспаления и лабораторными признаками воспаления и инфекции (лейкоцитоз в крови $> 10 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$, СОЭ $> 15 \text{ мм/ч}$, выявление бактерий в мазках по Граму). Крите-

риями исключения были беременность, лактация, отсутствие адекватной контрацепции у женщин детородного возраста, острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность, прием других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 3 мес, участие в любом другом клиническом испытании за последние 3 мес.

Исследование состояло из периода скрининга и стартовой оценки в течение 3 ± 2 дней, 5-дневного периода терапии и последующего наблюдения в течение 1 мес. Скрининг включал определение критериев включения/исключения, сбор общего анамнеза, опрос пациентов об их субъективной оценке своего состояния (боль/зуд, жжение в области высыпаний, физический дискомфорт, нарушение сна, головная боль), физикальное обследование (осмотр, измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), температуры тела, оценка местного статуса), тест на беременность.

Включенных в исследование рандомизировали на две группы. 1-я группа (основная) получала ПМ по 200 мг в/м 1 раз в сутки в течение 5 сут в сочетании с базисной терапией (оперативное лечение гнойного очага, системная антибактериальная терапия, перевязки с антисептическими растворами и мазью "Левомеколь"). Во 2-й группе (контроль) проводили только базисную терапию.

За сутки до начала лечения (стартовая оценка) и далее ежедневно до 1-х суток после окончания терапии включительно собирали субъективные данные и проводили объективное обследование. К объективным признакам эффективности терапии относили время появления грануляционной ткани, сроки краевой эпителизации в ране, уменьшение размера (объема) раны. Площадь раневой поверхности оценивали методом планиметрии по Л. Н. Поповой. Субъективными признаками эффективности лечения считали уменьшение зуда, жжения/болезненности в месте воспаления, нормализацию сна, уменьшение чувства физического дискомфорта.

За сутки до начала лечения и через сутки после его окончания делали общий и биохимический анализы крови. Общую эффективность, переносимость и безопасность терапии оценивали на следующий день по окончании терапии. Завершающий визит (через 4 нед после окончания лечения) включал сбор субъективных данных, объективное обследование, общий и биохимический анализы крови.

Общую эффективность терапии оценивали по 3-балльной шкале:

- 1) хороший эффект — полное выздоровление — исчезновение клинических признаков и разрешение очагов поражения более чем на 75%;
- 2) удовлетворительный эффект — улучшение — исчезновение клинических признаков и разрешение очагов поражения менее чем на 50%;
- 3) отсутствие эффекта — исчезновение клинических признаков и разрешение очагов поражения менее чем на 25%.

Оценка безопасности и переносимости. Оценку безопасности и переносимости препарата проводили на протяжении всего исследования на основании динамического клинического наблюдения за субъективными и объективными данными состояния пациентов (жалобы, осмотр, термометрия, АД, ЧСС, лабораторные показатели). Регистрировали любые нежелательные признаки, симптомы или медицинские состояния, появившиеся после начала приема препарата, о которых больной сообщал самостоятельно или которые были выявлены врачом вне зависимости от их связи с приемом исследуемого препарата.

Иммунологическое исследование. Уровень субклассов иммуноглобулинов в сыворотке и субпопуляционный состав лимфоцитов определяли у всех пациентов, функциональную активность фагоцитов — только у тех, кто проходил лечение в ГКБ № 15 г. Москвы. Венозную кровь для исследования брали за сутки до начала терапии и через сутки после ее окончания. Поглощение и внутриклеточный киллинг *St. au-*

Таблица 1

Показатели исчезновения морфологических элементов в зависимости от способа терапии

Показатель	24 ч после окончания лечения		4 нед после окончания лечения	
	препарат	контроль	препарат	контроль
Регресс воспаления	30**	21	30	28
Появление эпителизации	27	22	30	30
Полная эпителизация	6*	0	28	25

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при сравнении с показателями в контрольной группе тестом χ^2 .

Таблица 2

Некоторые клинические показатели у больных основной и контрольной групп ($M \pm \sigma$)

Показатель	Препарат	Контроль
Срок нормализации температуры тела, сут	5,4 ± 1,9*	7,3 ± 2,5
Срок антибактериальной терапии, сут	13,2 ± 3,4	14,2 ± 4,3
Количество койко-дней	14,6 ± 7,12	16,5 ± 8,4

Примечание. * — $p < 0,01$ (t -тест Стьюдента в модификации Уэлча).

Таблица 3

Общая эффективность лечения в основной и контрольной группах*

Эффект	Препарат		Контроль	
	абс.	%	абс.	%
Хороший	25	83,3	17	56,7
Удовлетворительный	5	16,7	10	33,3
Отсутствует	0	0	3	10
Итого...	30	100	30	100

Примечание. * — $p = 0,045$ в тесте χ^2 для таблицы 3×2 .

что согласуется с характером патологического процесса. В контрольной группе в ходе терапии происходило снижение активности фагоцитов: уменьшался фагоцитарный индекс нейтрофилов с неопсонизированным стафилококком ($p < 0,05$); снижалась внутриклеточная бактерицидность лейкоцитов — доля клеток стафилококка, убитых лейкоцитами внутриклеточно за 1 ч по отношению ко всем поглощенным микробным клеткам ($p < 0,01$); снижались зимозаниндуцированная ХЛ ($p < 0,01$) и индекс стимуляции ХЛ ($p < 0,001$). У пациентов, получивших препарат, эти показатели достоверно не изменялись либо имели тенденцию к повышению (см. табл. 4). По окончании лечения внутриклеточная бактерицидность лейкоцитов у получивших препарат была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$); по остальным трем показателям достоверных различий между группами не выявили.

Ни в одной из групп в процессе терапии не наблюдали достоверных изменений фагоцитарного индекса нейтрофилов со стафилококком, опсонизированным человеческим иммуноглобулином или пуловой сывороткой, а также фагоцитарного индекса моноцитов независимо от наличия и способа опсонизации.

Исходный средний уровень сывороточного IgM в обеих группах был в пределах нормы (см. табл. 4), хотя и в той, и в другой группах были пациенты со сниженным уровнем. В контрольной группе отметили тенденцию к снижению содержания сывороточного IgM в сыворотке в процессе лечения, тогда как в группе, получившей препарат, — достоверное повышение ($p < 0,001$; см. табл. 4). В результате через сутки после окончания терапии уровень IgM у получивших препарат был достоверно выше, чем

реус лейкоцитами крови, а также хемиллюминесценцию (ХЛ) лейкоцитов крови исследовали, как описано ранее [1, 2]. Для оценки поглотительной способности нейтрофилов и моноцитов использовали *St. aureus* штамма Wood 46 как без предварительной опсонизации, так и после опсонизации человеческим иммуноглобулином и пуловой человеческой сывороткой. Для изучения внутриклеточного киллинга использовали только *St. aureus* Wood 46, опсонизированный сывороткой.

Статистическая обработка данных. Независимые группы сравнивали с помощью t -теста Стьюдента в модификации Уэлча. Повторные измерения в одной и той же группе сравнивали парным t -тестом. Доли сравнивали тестом χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Описание групп. В исследование были включены 60 пациентов, прошедших скрининг с марта по июнь 2010 г. У 29 больных диагностировали флегмоны, у 7 — инфицированные раны, у 11 — гнойно-некротические трофические язвы, у 6 — острый парапроктит, у 4 — абсцессы брюшной полости, у 3 — нагноившиеся эпителиальные кисты копчика. В соответствии с протоколом пациентов рандомизировали на две равные группы. В основную группу включили 11 женщин и 19 мужчин (средний возраст 59,3 ± 9,6 года), в контрольную — 9 женщин и 21 мужчину (средний возраст 52,3 ± 8 лет). Группы были сопоставимы по спектру нозологических форм. Большая часть ($n = 44$) больных получила хирургическое лечение (21 в основной группе и 23 в контрольной).

Безопасность и переносимость. Пациенты хорошо перенесли введение ПМ. В группе, получившей ПМ, зарегистрировали одно нежелательное явление в виде одышки и слабости, не связанных с приемом препарата и не потребовавших медицинского вмешательства. Других нежелательных явлений не зафиксировали.

Клиническая эффективность. Через сутки после последней инъекции препарата у всех 30 пациентов, получивших ПМ (100%), отметили регресс воспалительных явлений (табл. 1), тогда как в контрольной группе уменьшение воспалительной реакции произошло только у 21 из 30 (70%; $p < 0,01$ при сравнении с показателями в основной группе тестом χ^2).

У большинства больных в эти сроки наблюдали начало эпителизации. Однако у 6 пациентов, получивших препарат (20%), рана к этому времени полностью эпителизовалась, чего не наблюдали ни у одного больного в контрольной группе ($p < 0,05$ в тесте χ^2 ; см. табл. 1). Через 4 нед после окончания лечения у большинства пациентов в обеих группах отметили полный регресс клинической симптоматики; достоверных различий между группами на этом этапе не выявили.

В основной группе примерно на 2 дня быстрее происходила нормализация температуры тела ($p < 0,01$), однако сроки антибактериальной терапии и время, проведенное в стационаре, оказались одинаковыми в обеих группах (табл. 2)

В контрольной группе общую эффективность лечения оценивали как хорошую у 56,7% больных, как удовлетворительную — у 1/3; у 10% эффект отсутствовал (табл. 3).

В группе, получившей препарат, эффективность терапии признали как хорошую у гораздо большего количества пациентов — 83%, как удовлетворительную — только у 17%. Различия между группами было статистически достоверным ($p = 0,045$ в тесте χ^2 для таблицы 3×2).

Иммунологическая эффективность. В стартовой точке группы не различались ни по одному из исследованных иммунологических показателей. В табл. 4 приведены те показатели, которые достоверно изменялись в процессе лечения хотя бы в одной из групп.

Большинство показателей функциональной активности фагоцитов до лечения было повышенным в обеих группах,

Функциональные показатели системы фагоцитов и уровень сывороточного IgM в основной и контрольной группах до и после лечения

Показатель	Препарат		Контроль		Норма
	до лечения	24 ч после лечения	до лечения	24 ч после лечения	
Фагоцитарный индекс нейтрофилов с неопсонизированным <i>St. aureus</i> Wood 46, %	17,3 ± 6,7	19,2 ± 6,2	21,8 ± 5,4	17,4 ± 5,5*	17—28
Внутриклеточная бактерицидность лейкоцитов, %	41,4 ± 4,8	40,2 ± 5,2 ⁺⁺	39,7 ± 5,2	34,3 ± 5,6**	27,5—37,5
Зимозаниндуцированная ХЛ, имп/мин	448 ± 188	475 ± 216	534 ± 206	410 ± 167**	100—350
Индекс стимуляции ХЛ, усл. ед.	75,6 ± 22,2	80,0 ± 30,7	83,7 ± 23,5	70,1 ± 20,6***	10—60
IgM в сыворотке, мг%	131 ± 52	158 ± 74***, ++	122 ± 71	110 ± 48	80—250

Примечание. Достоверность различий с той же группой до лечения (парный *t*-тест): * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; ++ — $p < 0,01$ по сравнению с показателями в группе плацебо после лечения (тест Стьюдента—Уэлча).

в контрольной группе ($p < 0,01$). Уровень остальных субклассов иммуноглобулинов в ходе лечения достоверно не изменялся ни в одной из групп; различий между группами ни до, ни после лечения также не обнаружили. То же касалось и субпопуляционного состава лимфоцитов крови (данные не показаны).

Обсуждение. Результаты проведенных клинических испытаний подтвердили безопасность ПМ при 5-кратном ежедневном в/м введении в дозе 200 мкг/сут.

При анализе терапевтической эффективности ПМ выявили следующие статистически достоверные клинические эффекты: 1) более раннее разрешение воспаления (см. табл. 1); 2) более раннее наступление полной эпителизации у части пациентов (см. табл. 1); 3) ускорение нормализации температуры тела (см. табл. 2). Препарат значительно улучшал общую эффективность лечения (см. табл. 3). Таким образом, ПМ оказывает статистически достоверное благоприятное действие на процесс выздоровления больных с гнойными хирургическими инфекциями.

При оценке иммунологической эффективности ПМ в данных испытаниях необходимо учитывать, что иммунная система пациентов в исходной точке уже находилась в активированном состоянии вследствие гнойной инфекции. Поэтому иммунологические эффекты препарата оказались не столь отчетливы, как в испытаниях I фазы, в которых участвовали здоровые лица [2]. На основании данных, полученных в настоящей работе (см. табл. 4), можно полагать, что ПМ пролонгирует активированное состояние компонентов иммунной системы, участвующих в удалении гноеродных бактерий. Так, в контрольной группе наблюдали снижение исходно повышенных показателей функциональной активности фагоцитов, тогда как в основной группе эти показатели либо не изменялись, либо имели тенденцию к повышению. Продление активированного состояния иммунной системы, вероятно, способствует более полному и эффективному удалению микроорганизмов и, таким образом, более полному клиническому эффекту (см. табл. 3).

Также ПМ вызывал небольшое, но статистически достоверное повышение сывороточного уровня IgM — комплементсвязывающего субкласса иммуноглобулинов, необходимого для борьбы с внеклеточными формами бактерий, в том числе с гноеродными бактериями (см. табл. 4).

Интересно, что описанные эффекты ПМ до определенной степени напоминают эффекты препарата у здоровых лиц, наблюдавшиеся в I фазе. Введение ПМ здоровым лицам приводило к достоверному повышению внутриклеточной бактерицидности лейкоцитов, зимозаниндуцированной ХЛ и уровня IgM в сыворотке [2]. Таким образом, указанные эффекты ПМ воспроизводимы и, вероятно, отражают механизм действия препарата. В I фазе испытаний отметили также выраженное повышение уровня

С-реактивного белка на фоне введения ПМ с возвратом к норме в течение нескольких дней после прекращения инъекций, что дало основание предложить С-реактивный белок в качестве биологического маркера действия препарата [2]. Однако в настоящих испытаниях содержание С-реактивного белка в обеих группах было многократно повышено уже в исходной точке, а в ходе терапии снижалось в одинаковой степени (данные не показаны); очевидно, в условиях гнойной инфекции С-реактивный белок не является информативным биомаркером действия ПМ.

Таким образом, результаты проведенных клинических испытаний показали, что ПМ при его применении в составе комплексного лечения гнойной хирургической инфекцией ускоряет выздоровление пациентов. Это позволяет рекомендовать ПМ в качестве вспомогательного препарата при лечении гнойной хирургической инфекции. Исходя из дизайна испытаний, считаем, что препарат может быть рекомендован в сочетании с оперативным лечением и/или антибиотикотерапией.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке ООО "Корус Фарм".

ЛИТЕРАТУРА

1. Пащенков М. В., Попиллюк С. Ф., Алхазова Б. И. и др. Иммунобиологические свойства мурамилпептидных фрагментов пептидогликана грамотрицательных бактерий // Иммунология. — 2010. — Т. 31, № 3. — С. 119—125.
2. Пащенков М. В., Будихина А. С., Голубева Н. М. и др. Результаты I фазы клинических испытаний иммуномодулятора "Полимурамил" // Иммунология. — 2011. — Т. 32, № 6. — С. 315—321.
3. Azuma I. Development of the cytokine inducer romurtide: experimental studies and clinical application // Trends Pharmacol. Sci. — 1992. — Vol. 13. — P. 425—428.
4. Bahr G. M. Non-specific immunotherapy of HIV-1 infection: potential use of the synthetic immunomodulator murabutide // J. Antimicrob. Chemother. — 2003. — Vol. 51. — P. 5—8.
5. Chamillard M., Hashimoto M., Horie Y. et al. An essential role for NOD1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid // Nature Immunol. — 2003. — Vol. 4. — P. 702—707.
6. Ellouz F., Adam A., Ciorbaru R., Lederer E. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1974. — Vol. 59. — P. 1317—1325.
7. Girardin S. E., Boneca I. G., Carneiro L. A. et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan // Science. — 2003. — Vol. 300. — P. 1584—1587.
8. Girardin S. E., Boneca I. G., Viala J. et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 8869—8872.
9. Kobayashi K., Inohara N., Hernandez L. D. et al. RICK/Rip2/CARDIAK mediates signalling for receptors of the innate and

- adaptive immune systems // Nature. — 2002. — Vol. 416. — P. 194—199.
10. Nardin A., Lefebvre M. L., Labroquere K. et al. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine: Targeting and activating macrophages for adjuvant treatment of osteosarcoma // Curr. Cancer Drug Targets. — 2006. — Vol. 6. — P. 123—133.
11. Vinnitskii L. I., Buniatian K. A., Pinegin B. V. et al. Domestic immunomodulator of a new generation, Licopid, in the comprehensive therapy and prevention of infectious complications in surgery // Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. — 1997. — N 11. — P. 46—49.
12. Werner G. H., Jolles P. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications // Eur. J. Biochem. — 1996. — Vol. 242. — P. 1—19.

Поступила 28.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.351-02:615.849.1].085.276.4-078.33

А. В. Пичугин¹, Е. Ш. Кожемякина¹, А. К. Курпешева², В. В. Пасов², Р. И. Атауллаханов¹

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА И ИММУНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ПОЗДНИМИ ЛУЧЕВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПРЯМОЙ КИШКИ

¹ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России (117478, г. Москва, Каширское ш., д. 24, к. 2); ²ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России (249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4)

В статье изучены особенности иммунного статуса у пациентов с поздними лучевыми поражениями прямой кишки после лучевой терапии. Проведена оценка эффективности включения иммуномодуляторов в комплексное лечение.

Ключевые слова: *иммунный статус, поздние лучевые поражения, иммуномодуляторы*

Pichugin A.V., Kozhemyakin E.SH, Kurpeshewa A.K., Pasov V.V., Ataulkhanov R.I.

PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS AND IMMUNOTHERAPY OF PATIENTS WITH LATE-RAY LESIONS OF THE RECTUM

In the article the peculiarities of immune status in patients with late-ray lesions of the rectum after the radiation therapy. Assessment of effectiveness of including immunomodulators into the complex treatment.

Key words: *immune status, recent injuries, immunomodulators*

Проведение лучевой терапии злокачественных новообразований органов брюшной полости и малого таза у части больных приводит к развитию поздних лучевых повреждений кишечника (нарушение моторики, образование телеангиоэктазий, эрозий, язв и свищей, кровотечения в просвет кишечника, малабсорбция, стриктуры, формирование спаек) [2, 5, 9]. Выявляются они не ранее чем через 3—6 мес после окончания курса лучевой терапии, отличаются торпидным течением с периодами обострения и ремиссии, требуют неоднократного стационарного лечения. Вялое течение репаративных процессов и недостаточно активный ответ на традиционное лечение послужили основанием для разработки дополнительных методов лечения лучевых повреждений кишечника с применением иммуномодулирующих лекарственных средств. Целью данного исследования стали изучение особенностей иммунного статуса у пациентов с поздними лучевыми поражениями после лучевой терапии и оценка эффективности включения иммуномодуляторов в комплексное лечение.

Материалы и методы. Исследование проводили у больных, обратившихся в отделение хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России. Иммунологическое обследование, научное обоснование выбора иммуномодуляторов, разработка схемы применения иммуномодуляторов и анализ полученных результатов исследования выполняли совместно с сотрудниками лаборатории активации иммунитета ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России.

Использовали следующую схему местного лечения лучевых ректосигмоидитов: микроклизмы с димексидом (3—50 мл 5% раствора) в комбинации с гепоном (5 мл 0,04% раство-

ра). Содержимое 1 флакона лекарственного препарата "Гепон 0,002 г" растворяли перед употреблением в 5 мл воды для инъекций или в 5 мл физиологического раствора. Полученный 0,04% раствор гепона использовали для микроклизм — по 2 процедуры ежедневно в течение 2—3 нед, а затем по 1 разу в день в последующие 2—3 нед. В такой прописи использование транспортной функции димексида способствует проникновению гепона в ткани и усиливает его действие. Эффективность медикаментозных мероприятий оценивали при ректоскопии на 7, 14 и 21-е сутки терапии.

Одновременно с местным применением гепона дополнительно назначали внутримышечное (в/м) введение иммуномодулятора иммуномакс по 200 ЕД 1 раз в сут в 1, 2, 3, 8, 9 и 10-е сутки лечения (всего 6 инъекций). Содержимое 1 флакона (200 ЕД) иммуномакса растворяли перед употреблением в 1 мл воды для инъекций, полученный раствор вводили в/м. До начала курса терапии и после его окончания у больных исследовали микрофлору кишечного содержимого и слизистых половых органов на чувствительность к антибиотикам.

В целом эффективность иммунотерапии лучевых поражений кишечника определили по результатам лечения 230 пациентов.

Провели исследование иммунного статуса у больных с лучевыми повреждениями кишечника после дистанционной или сочетанной лучевой терапии, суммарная доза облучения варьировала от 36 до 200 Гр, количество курсов облучения — от 1 до 3. Под наблюдением находились 21 пациент (6 мужчин и 15 женщин в возрасте от 40 до 77 лет). Популяции лимфоцитов, активационные маркеры, стадии дифференцировки лимфоидных клеток периферической крови исследовали методом проточной лазерной цитометрии на приборе FACS Aria II и моноклональных антител фирмы "BD Biosciences". Количество цитолитических Т-клеток и цитолитических НК-клеток определяли по содержанию внутриклеточного перфорина антителами (АТ) фирмы "BD Biosciences". Уровень дендритных клеток (ДК) изучали методом проточ-