

Перспективы применения иммуномодуляторов мурамилпептидного ряда в онкологии

С.В. Зайков,

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова,

С.И. Шпилева,

НИИ экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Повышение эффективности лечения больных со злокачественными новообразованиями – одна из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Основные методы терапии онкопатологии (хирургическое вмешательство, химио- и лучевая терапия) направлены лишь на элиминацию опухоли, но не способны удалить из организма все опухолевые клетки [4]. В последние годы убедительно доказано, что иммунные механизмы играют значительную роль в появлении новообразований задолго до их клинического выявления и не менее важную роль в состоянии организма после избавления от опухоли [5]. Возникновению опухоли предшествует и способствует ослабление иммунного надзора за антигенным гомеостазом организма, а в процессе опухолевого роста также нередко развиваются механизмы, обеспечивающие «ускользание» опухолевых клеток от надзора со стороны иммунной системы [4]. Кроме того, на функцию иммунной системы дополнительно оказывают негативное влияние стресс, наркоз, хирургическая травма, химиотерапия, лучевая терапия, возраст пациентов, особенности послеоперационного периода и прочие факторы [5]. Все это позволяет прийти к выводу, что существенно повысить эффективность основных методов лечения онкопатологии можно при помощи терапии иммуотропными препаратами.

Несмотря на трудности и наличие пока еще нерешенных вопросов, иммунотерапия имеет ряд преимуществ перед химио- и лучевой терапией. Этот вид лечения действует на клетки новообразований опосредованно – через активацию иммунной системы в целом и непосредственно – через активацию функций ее клеток-киллеров, не повреждая при этом нормальные клетки организма [4]. Вместе с тем возможности иммунотерапии в онкологии могут ограничиваться в случае снижения иммунокомпетентности больного, а также развития иммунологической толерантности при прогрессивном росте новообразования, что обуславливает необходимость удаления из организма основной массы опухолевых клеток при проведении комплексного лечения пациентов с онкопатологией.

Имуотропная терапия как способ воздействия на иммунную систему в зависимости от оказываемого эффекта принципиально подразделяется на:

- 1) иммуностимулирующую;
- 2) иммуносупрессивную;
- 3) иммуномодулирующую [5, 8].

Имуностимуляцию определяют как способ активации иммунитета специфическими (активация определенного клона иммунокомпетентных клеток) или неспецифическими (усиление иммунной защиты в целом) методами при первичных или вторичных иммунодефицитных состояниях при бактериальных и вирусных инфекциях различной локализации, а также при комплексном лечении больных с онкопатологией. *Имуносупрессия* – это воздействие на иммунную систему, направленное на ее подавление при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, трансплантации органов и тканей. *Имуномодуляция* – наиболее перспективная для клинического применения система мер по возвращению иммунного статуса к исходному при различных состояниях.

Ю.А. Гриневич [4] применительно к иммуноонкологии предлагает выделять следующие виды иммунотерапии: *специфическую* – инициирующую развитие специфических противоопухолевых иммунных реакций (так называемые противоопухолевые вакцины) и *неспецифическую* – восстанавливающую нарушенные количественные и функциональные показатели иммунной системы и повышающую в результате этого противоопухолевую резистентность организма в целом. Основным показанием к проведению неспецифической активной иммунотерапии пациентов со злокачественными новообразованиями является развитие у них иммунодефицита, который может либо предшествовать возникновению опухоли (спонтанные или приобретенные формы иммунодефицита), либо развиться вследствие самого опухолевого процесса или под влиянием реализации основных методов лечения (индуцированная форма). Эти нарушения являются обычно вторичным иммунодефицитом. В каждом конкретном случае может наблюдаться иммунодефицит одной из упомянутых форм или их сочетание.

Индукционные формы вторичного иммунодефицита возникают в результате конкретных воздействий (лучевой или цитостатической терапии, применения кортикостероидов в высоких дозах, хирургического вмешательства) или развиваются вторично по отношению к основному заболеванию. Спонтанные формы вторичного иммунодефицита, в отличие от приобретенных (например, СПИДа), характеризуются отсутствием явной причины, вызвавшей нарушения в иммунной системе. Клинически спонтанный вторичный иммунодефицит проявляется хроническими,

часто рецидивирующими и торпидно протекающими инфекционно-воспалительными процессами в отдельных органах и тканях. При этом воспалительные процессы могут быть обусловлены условно-патогенными микроорганизмами. Такие вялотекущие, трудно поддающиеся лечению процессы с высокой вероятностью свидетельствуют о наличии вторичного иммунодефицита и не требуют лабораторной верификации.

Развитие вторичного иммунодефицита у больных с онкопатологией проявляется не только (а иногда и не столько) сдвигами количественных и функциональных показателей, характеризующих состояние иммунной системы, но и часто возникающими инфекционно-воспалительными процессами со всеми указанными признаками. При наличии хронического инфекционно-воспалительного процесса пациенту необходимо назначать неспецифическую активную иммунотерапию, даже в тех случаях, когда по данным иммунодиагностических исследований не удастся выявить существенные отклонения в иммунологических показателях [4, 5].

В настоящее время существует несколько классификаций иммуностимулирующих препаратов. Наиболее часто в клинической практике используется следующая классификация [5]:

1. *Продукты физиологического (биологического) происхождения* – препараты тимуса, миелипид, спленин, интерфероны, колониестимулирующие факторы, иммуноглобулины и пр.
2. *Продукты микробного происхождения:*
 - живые бактерии (вакцина БЦЖ);
 - экстракты (биостим, урваксом и др.);
 - лизаты (бронхомунал, имудон, ИРС-19 и пр.);
 - липополисахариды (пирогенал, продигозан);
 - дрожжевые полисахариды (зимозан, нуклеинат натрия);
 - грибковые полисахариды (бестатин, лентинан, глюкан и др.);
 - рибосомы и протеогликаны (рибомунил);
 - пробиотики (линкс и пр.).
3. *Синтетические препараты* (тимоген, ликопид, левамизол, полиоксидоний, гроприносин, циклоферон и др.).
4. *Витаминовые и антиоксидантные комплексы.*
5. *Растительные препараты* (эхинацея, кошачий коготь, женьшень и пр.).
6. *Энтеросорбенты* (силлард, антрален, энсорал).
7. *Иммуносупрессоры* (глюкокортикостероиды, азатиоприн, сандиммун, тимоглобин и пр.).
8. *Комплексные ферментные препараты* (вобензим, флогензим, вобемугос).

Как указывалось выше, наиболее перспективными из иммуностимулирующих средств для коррекции иммунодефицитных состояний и нарушений иммунитета при онкопатологии являются иммуномодуляторы, способные восстанавливать в терапевтических дозах эффективную иммунную защиту. Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин [8] предлагают выделять по происхождению 7 основных групп иммуномодуляторов:

- 1) микробные: естественные (например, рибомунил, бронхомунал, лиастен) и полусинтетические (ликопид);
- 2) тимические (естественные и синтетические препараты тимуса);
- 3) костномозговые (естественные и синтетические);

- 4) цитокины (естественные и рекомбинантные интерлейкины, колониестимулирующие факторы и пр.);
- 5) нуклеиновые кислоты (естественные и синтетические);
- 6) растительные (эхинацея);
- 7) химически чистые (низко- и высокомолекулярные соединения).

В последние годы среди иммуномодулирующих средств особый интерес вызывают препараты микробного происхождения, которые условно можно разделить на три поколения [8]. Первым препаратом этой группы была вакцина БЦЖ, обладающая выраженной способностью усиливать действие факторов как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Главное показание к ее применению – активация противоопухолевого иммунитета и лечение злокачественных новообразований [11]. Решить эту задачу с помощью вакцины БЦЖ не удалось. Исключением является рак мочевого пузыря, при котором внутривезикулярное введение БЦЖ дает выраженный клинический эффект. К микробным препаратам I поколения можно также отнести пирогенал и продигозан, представляющие собой полисахариды бактериального происхождения. Однако ввиду их высокой пирогенности и других побочных эффектов теперь они используются крайне редко.

К числу микробных препаратов II поколения принадлежат лизаты (бронхомунал, бронховаксом, ИРС-19, имудон) и рибосомы с пептидогликаном (рибомунил) бактерий, относящихся в основном к возбудителям респираторных инфекций. Эти лекарственные средства имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее). Препараты этого поколения хорошо зарекомендовали себя в пульмонологии, оториноларингологии и стоматологии, но для онкологии их значение невелико.

При изучении различных клеточных компонентов БЦЖ было установлено [8], что иммуностимулирующим эффектом обладает мурамилдипептид – компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий, препараты на основе которого составили III поколение иммуномодуляторов микробного происхождения. Из-за высокой пирогенности это соединение не нашло применения в клинике. Но в России, Японии и Украине были синтезированы его аналоги (соответственно ликопид, ромуртид и лиастен), сохраняющие иммуностимулирующие свойства, но не обладающие пирогенной активностью. Установлено, что ромуртид является мощным индуктором синтеза интерлейкина-1, интерлейкина-6 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, что позволило рекомендовать его к применению у больных с онкопатологией в качестве средства для коррекции лейкопении после химио- и радиотерапии [10]. Имеются также экспериментальные и клинические данные об аналогичной ромуртиду лейкопоэтической адьювантной и противоопухолевой активности российского препарата ликопид [6]. Следовательно, основное назначение ликопида и ромуртида – восстановление лейкопоэза и иммунитета после радио- и химиотерапии у больных раком [11].

Особое место среди иммуномодуляторов мурамилпептидного ряда последнего поколения занимает оригинальный препарат природного (бактериального) происхождения под названием «Лиастен». Лиастен был создан совместными усилиями российских и украинских ученых (НИИ особо чистых биопрепаратов в Санкт-Петербурге,

НИИ экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Ладьжинское ДП «Энзим»). Основным действующим веществом Лиастена является мурамилпентапептид клеточной стенки *Lactobacillus delbrueckii*.

Внимание исследователей все больше привлекает не только иммуностимулирующая, но и противоопухолевая активность лактобактерий и компонентов их клеточной стенки, которую связывают со способностью ингибировать образование канцерогенов, повышать функциональную активность мононуклеарных фагоцитов, стимулировать клеточное и гуморальное звенья иммунитета, синтез ряда цитокинов, иммуноглобулинов и пр. [2, 3]. Необходимо отметить, что впервые противоопухолевое действие лактобактерий было показано И.Г. Богдановым и др. [1] в 1959 г. Ученые установили, что введение культуральных фильтратов *L. delbrueckii subs. bulgaricus* (LB51) мышам с саркомой Крокера приводило к полному исчезновению опухоли у 59,3% животных. Аналогичные результаты получены для солидной саркомы Эрлиха у 45,6% экспериментальных животных. Позже из клеточной стенки LB51 было выделено 3 гликопептида с различной молекулярной массой, на основе которых был создан препарат бластолизин. Этот препарат в условиях эксперимента вызывал прямое некротизирующее действие на злокачественную опухоль, а также стимулировал противоопухолевый иммунитет [1]. Косвенные данные об эффективности бластолизина получены и для опухолей человека, в частности у пациентов с раком толстой кишки. Однако широкому применению препарата в клинике помешали его выраженные побочные эффекты – пирогенность и гипотензивные свойства.

Главной мишенью в организме для иммуномодуляторов микробного происхождения, в том числе и мурамилпептидного ряда, являются фагоцитарные клетки. Под влиянием этих иммуномодуляторов происходит усиление функциональных свойств фагоцитов: повышается интенсивность фагоцитоза и внутриклеточного киллинга поглощенных бактерий, а также продукции провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета [8]. Следствием этого могут быть усиление продукции антител, активация образования антиген-специфических Т-хелперов и Т-киллеров, поглощение и киллинг микроорганизмов за счет активации лизосомальных ферментов и образования активных форм кислорода, киллинг опухолевых и вирусинфицированных клеток, усиление презентации антигенов клетками иммунной системы, синтез киллерных клеток, цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов). Под влиянием этих препаратов может повышаться и противоопухолевая резистентность организма.

В результате открытых многоцентровых исследований эффективности и безопасности Лиастена в комплексной терапии больных со злокачественными новообразованиями легких, молочной железы, лимфомами и пр., проведенных в ведущих онкологических клиниках Украины, было доказано, что он по основным показателям сопоставим с зарубежными мурамилпептидами, а по ряду показателей даже превосходит их.

Лиастен позволяет не только уменьшить побочные миелосупрессорные эффекты полихимио- и/или лучевой терапии, но и достигнуть существенного иммунореабилитирующего эффекта. Препарат снижает частоту развития

первичных лейко- и лимфопений, а также достоверно повышает уровень лейкоцитов периферической крови к моменту окончания курса цитотоксической терапии у больных с вторичными лейкопениями. Сравнение иммунологических показателей онкологических больных до и после лечения Лиастеном и пациентов, которым данный препарат не назначался, показало, что Лиастен оказывает корригирующее действие на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (Т-, В-, 0-); повышает природную киллерную и фагоцитарную активность, а также спонтанную продукцию макрофагальными клетками периферической крови интерлейкина-1, интерлейкина-2, фактора некроза опухоли [7]; нормализует содержание IgA и циркулирующих иммунных комплексов. Вышеуказанными авторами показано, что стабилизация Лиастеном количества лейкоцитов периферической крови делает возможным проведение курса запланированной цитотоксической терапии в полном объеме, что имеет крайне важное значение в онкологии. Также необходимо отметить значительное улучшение качества жизни больных, которые получали химио- и/или лучевую терапию в комбинации с Лиастеном.

Установлено, что использование Лиастена улучшает эффективность паллиативной терапии больных раком легких. Так, у 40% пациентов наблюдались уменьшение выраженности кашля, одышки, боли в груди; улучшение общего состояния и снижение температуры тела. Введение Лиастена в комплексе с неoadъювантной терапией у больных раком молочной железы II-III стадий приводит к улучшению 5-летней общей и безрецидивной выживаемости на 13 и 20% соответственно [9].

В последние годы доказано [4, 5, 8], что под влиянием иммуномодуляторов в той или иной степени изменяется функциональная активность всей иммунной системы. Любой иммуномодулятор может оказывать избирательное действие на соответствующее звено иммунитета, но конечный эффект его влияния на иммунную систему всегда будет многогранным. Это связано с тем, что главными регуляторами специфических и неспецифических реакций иммунитета (в том числе противоопухолевых) являются цитокины. Особенности функционирования иммунной системы делают практически невозможным создание иммуномодуляторов с абсолютно селективным действием. Любой иммуномодулятор, влияющий преимущественно на фагоцитоз, гуморальный или клеточный иммунитет, в той или иной степени будет оказывать действие и на все другие компоненты иммунной системы, в том числе на формирующие противоопухолевые иммунные реакции. Это обусловлено общим принципом функционирования иммунной системы: любой антиген, селективно взаимодействуя со «своим» клоном клеток и вызывая развитие специфического иммунного ответа, всегда оказывает и сильное неспецифическое влияние на иммунную систему в целом. Примером такого многогранного действия может быть отечественный препарат Лиастен.

Таким образом, можно констатировать, что проблема применения иммуномодуляторов мурамилпептидного ряда, в том числе отечественного оригинального препарата Лиастен, в онкологии заслуживает самого серьезного внимания. Многообразие их положительных клинических и иммунологических эффектов, отсутствие противопоказаний должны способствовать более широкому внедрению этих препаратов в практическую онкологию для коррекции

иммунодефицитных состояний, стимуляции лейкопоза, устранения побочных действий лучевой и химиотерапии, увеличения общей и безрецидивной выживаемости больных с онкопатологией, улучшения качества их жизни.

Литература

1. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков // Журнал микробиол. – 1998. – № 5. – С. 107-112.
2. Воробьев А.А., Гершанович М.Л., Петров Л.Н. Предпосылки и перспективы применения пробиотиков в комплексной терапии онкологических больных // Вопросы онкологии. – 2004. – № 3. – С. 361-365.
3. Глушанова Н.А. Биологические свойства лактобацилл // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 50-58.
4. Гриневич Ю.А. Иммунотерапия в противоопухолевом и противорецидивном лечении онкологических больных // Doctor. – 2003. – № 4.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – 3-е изд., доп. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.
6. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.И. Препараты мурамилдипептидного ряда – иммуностимулирующие лекарственные средства нового поколения // Int. J. Immunorehabil. – 1997. – № 6.
7. Савцова З.Д., Шпильова С.І., Тарутінов В.І. та ін. Імунокорекція за допомогою імуномодулятора з *Lactobacillus delbrueckii* в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози II-IV стадії // Онкологія. – 2000. – № 4. – С. 267-271.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196-203.
9. Шпильова С.І. Індивідуалізація комплексного лікування хворих на рак молочної залози: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2002. – 16 с.
10. Azuma I. Review: Inducer of cytokines in vivo: overview of field and romurtide experience. Int J Immunopharmacol 1992; 14: 487-496.
11. Werner G.H., Jolles P. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications. Eur J Immunol 1996; 24: 1-19.