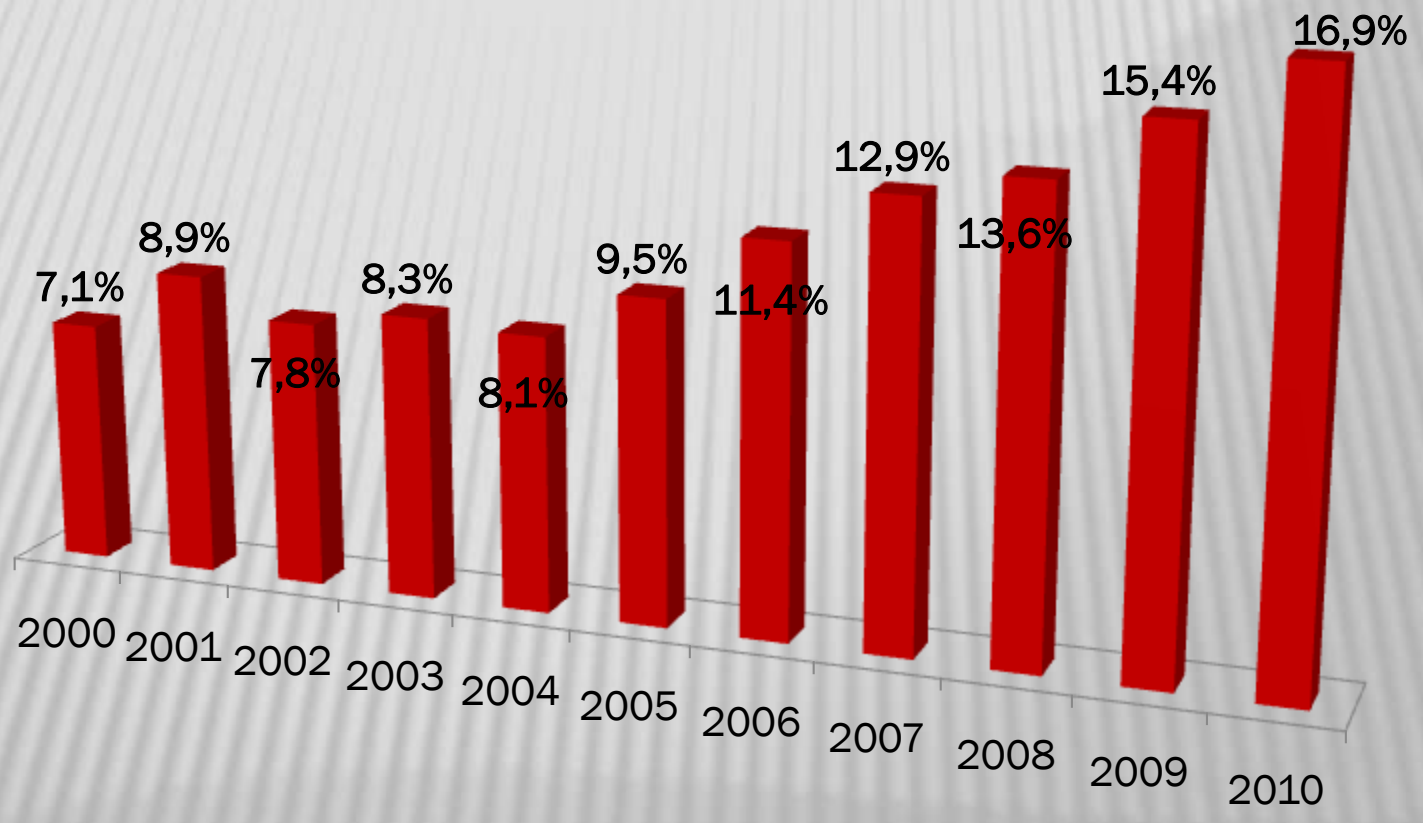
ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ»

Профессор Г.С. Баласанянц

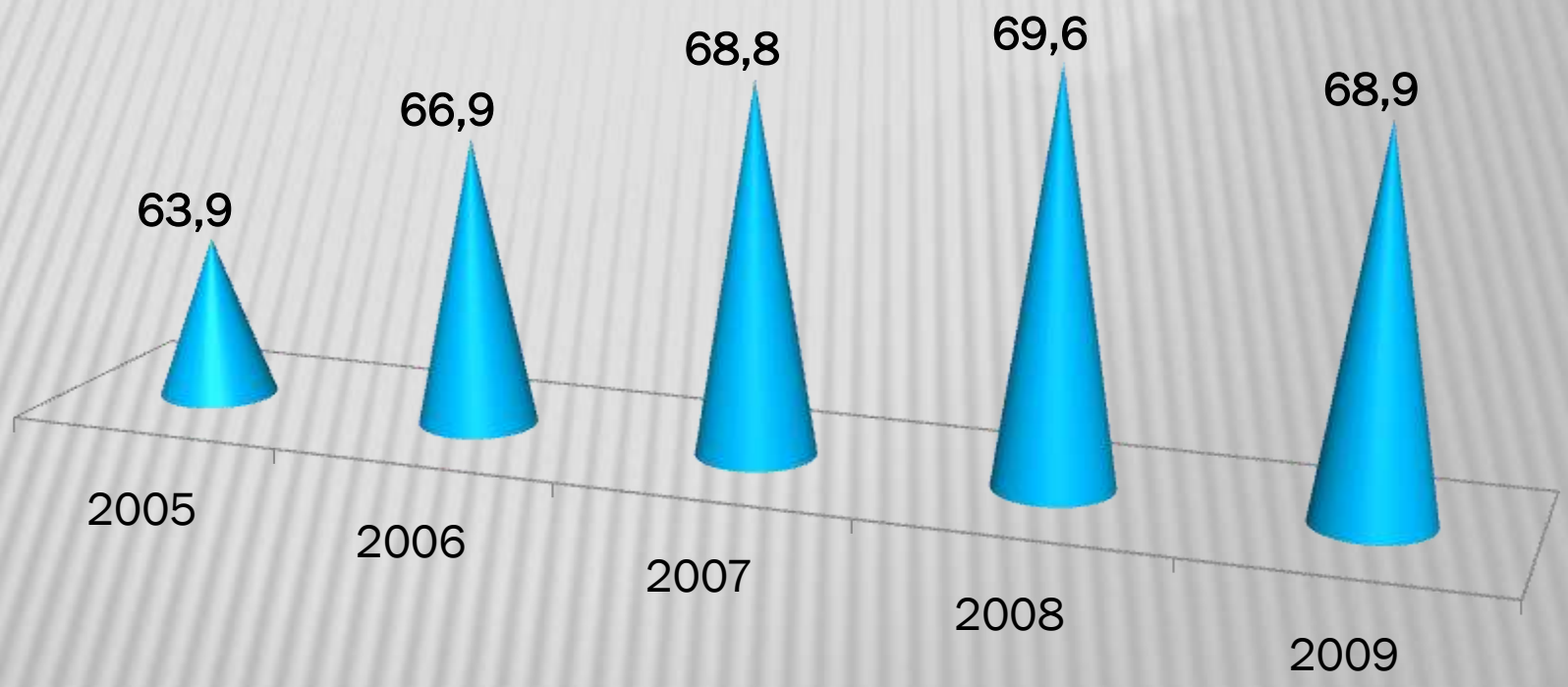
Клиническое значение регуляторов естественного иммунитета во фтизиатрической практике

Санкт-Петербург
2011

МЛУ ТБ СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ (ПОСТОЯННОЕ НАСЕЛЕНИЕ)



ЭФФЕКТИВНО ВЫЛЕЧЕННЫЕ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЕ БОЛЬНЫЕ ПО ДАННЫМ КОГОРТНОГО АНАЛИЗА – КОГОРТЫ 2005-2009 ГОДОВ (В % ОТ ОБЩЕГО КОЛИЧЕСТВА БОЛЬНЫХ В КОГОРТЕ)



КРИЗИС ХИМИОТЕРАПИИ

- Использование ограниченного числа ПТП в течение длительного времени
- Резервные препараты и лекарства третьего поколения менее эффективны, чем препараты основного ряда
- Новые лекарства вводятся с большими временными промежутками – амплификация ЛУ

- Фундаментально новая стратегия при лечении инфекционных заболеваний представляет из себя модулирование иммунного ответа хозяина для усиления элиминации инфекционных возбудителей и снижения повреждения тканей, связанного с воспалением.

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ СТАЛ ФОРМИРОВАТЬСЯ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ФОРМ ЖИЗНИ 500-600 МЛН. ЛЕТ НАЗАД

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ СПОСОБНОСТЬЮ УЗНАВАТЬ И ОБЕЗВРЕЖИВАТЬ ПАТОГЕНЫ, ДАЖЕ ЕСЛИ ИММУННАЯ СИСТЕМА НИКОГДА С НИМИ НЕ КОНТАКТИРОВАЛА

ФОРМИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНОЙ СИСТЕМЫ ВНУТРЕННЕЙ ЗАЩИТЫ ИЗ РАЗНЫХ И ОБОСОБЛЕННЫХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ КЛЕТОК, ВКЛЮЧАЯ ЭВОЛЮЦИОННО ДРЕВНИЕ КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ЭВОЛЮЦИОННО БОЛЕЕ МОЛОДЫЕ КЛЕТКИ И ОРГАНЫ СТАЛО ВОЗМОЖНО БЛАГОДАРЯ РЕЦЕПТОРНОМУ АППАРАТУ И МОЛЕКУЛАМ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИМ ПЕРЕДАЧУ СИГНАЛА

Лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине 2011 года - за открытие в области врожденного иммунитета

Жюль Хоффманн (Люксембург, Франция). Работает в Академии наук Франции.

Брюс Бойтлер (США). Работает в Исследовательском институте Скриппса в Ла-Хойя (Калифорния).

Ральф Штайнман (Канада). Работал в Университете Рокфеллера (Нью-Йорк).

Восстановление активности рецепторных структур и сигнальных молекул, включая рецепторы клеток врожденного иммунитета и воздействующие на них сигнальные молекулы, стало определяющим при создании современных средств терапии инфекций

В отличие от стандартных антибиотиков, которые созданы с прицелом на какой-либо патоген, такие новые методы реализуют свое протективное действие посредством влияния на иммунную систему хозяина

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ –

- Появилось понятие о специфической и неспецифической этиотропной терапии и антимикробных пептидах как новом классе средств IDR (innate defence regulators) – регуляторах естественного иммунитета или регуляторах защитных систем организма

ЛЕЧЕНИЕ, НАПРАВЛЕННОЕ

- Противомикробные пептиды иммунной системы хозяина изучали на предмет использования их потенциала в качестве нового класса противомикробных препаратов

НА УСТРАНЕНИЕ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Модулирование врожденного иммунитет при помощи синтезированных пептидов несет защитный эффект без непосредственного противомикробного действия

Большинство пептидов представляется собой амфипатические молекулы, с общим положительным зарядом, и высоким содержанием катионных и гидрофобных аминокислот. Классы пептидов, такие как кателицидины, дефензины и гистатины, различают по их последовательностям, структуре или механизму генерации

Единственным зарегистрированным препаратом, фармакологическая активность которого опосредована способностью восстанавливать ситуационно обусловленный уровень образования дефенсинов является Глутоксим

Регуляторы систем внутренней защиты

Trends in Biotechnology Vol.27 No.10

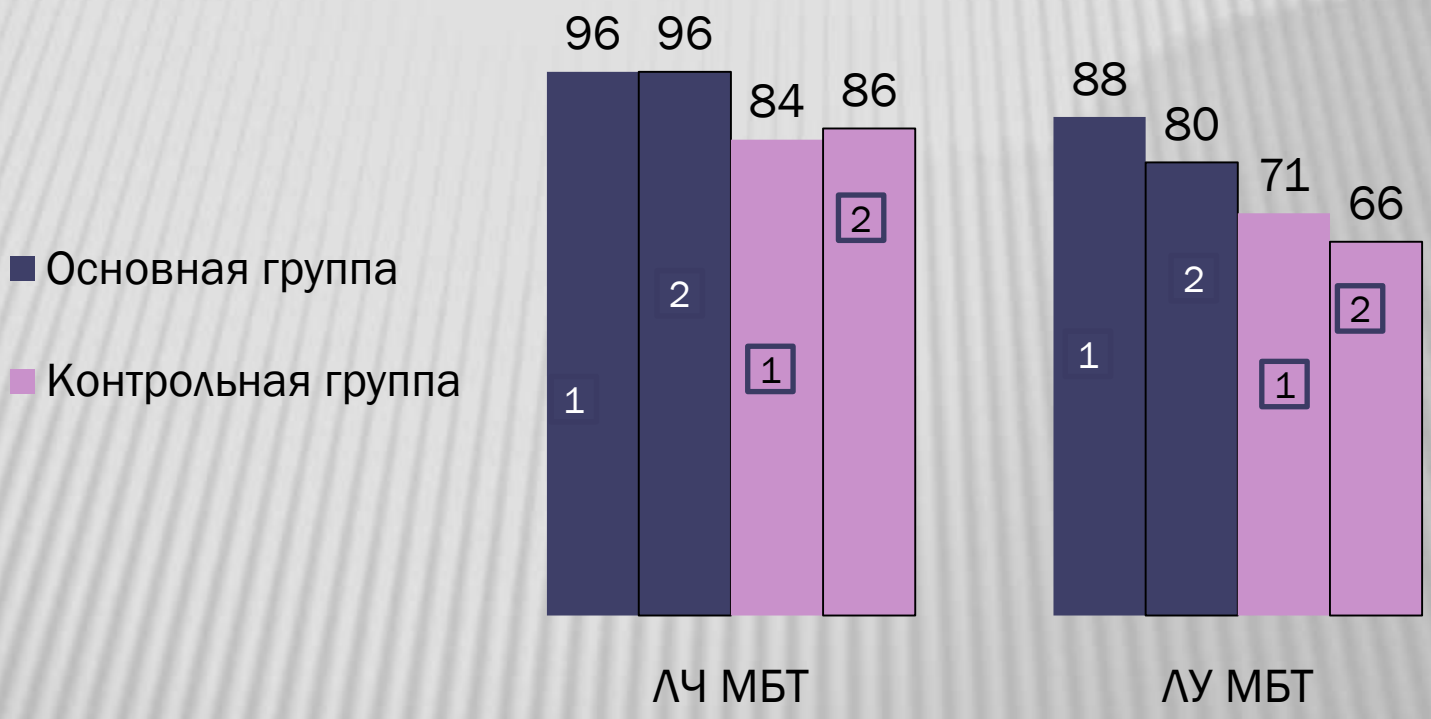
Table 2. Immunomodulatory peptides in clinical trials

Drug	Description	Intended use	Progress	Ref./Reg. no.[a]
Immunomodulatory anti-infective peptides lacking antimicrobial action				
EA-230 (Exponential Biotherapies)	Oligopeptide fragment from β-hCG (4-mer, LOGV)	Sepsis	Phase II	[80]
Glutoxim/NOV-002 (Pharma BAM/Novelos)	Hexapeptide with a stabilized disulfide bond [bis-(γ-L-glutamyl)-L-cysteinyl-bis-glycine disodium salt]	Tuberculosis, non small cell lung cancer	Market (Russia), phase III (N. America)	[46] NCT00347412
IMX942 (Inimex)	Synthetic cationic host defense peptide, derivative of IDR-1 and indolicidin	Nosocomial infections, febrile neutropenia,	Phase IA	Website[b]
Immunomodulatory anti-infectives with antimicrobial action				
hLF1-11 (AM-Pharma)	Cationic peptide, human lactoferricin (amino acid fragment 1–11)	Bacteremia and fungal infections in immunocompromised hematopoetic stem cell transplant recipients	Phase 1/II	NCT00509938
Omiganan [MX-226] (Migenix)	Synthetic cationic host defense peptide (12-mer), indolicidin derivative	Topical antiseptic, acne vulgaris, papulopustular rosacea	Phase III	NCT00000435, NCT00027248
Opebacan (Xoma)	21-amino-acid peptide derivative of bactericidal/ permeability-increasing protein	Endotoxemia in hematopoetic stem cell transplant recipients	Phase I/II	NCT00454155
XOMA-629 (Xoma)	9-amino-acid peptide derivative of bactericidal/ permeability-increasing protein	Impetigo	Phase IIA	Website[c,d]
Immunomodulatory peptides				
DiaPep277 (DeveloGen)	HSP60 derivative (24-mer peptide) that induces T regulatory cells	Type 1 diabetes mellitus	Phase III	NCT00644501
RDP58 (Genzyme)	Semisynthetic D-amino acid decapeptide derived from HLA class I B2702	Inflammatory bowel disease	Post phase II	[42], website[e]
Anti-infective peptides with unknown immunomodulatory activity[f]				
PAC-113 (Pacgen Biopharmaceuticals)	Synthetic cationic host defense peptide (12-mer), histatin derivative	Antifungal	Phase II	NCT00659971
PMX-30063 (PolyMedix)	Defensin structural mimetic, non-peptide, small molecule/copolymer	Antibiotic	Phase IB	Website[g]
HB-1345 (Helix BioMedix)	Lipohexapeptide	Acne	Pre-phase I	Website[h]
Pexiganan acetate [MSI-78] (MacroChem)	Synthetic cationic host defense peptide (22-mer), magainin derivative	Topical antibiotic	Phase III	NCT00563433, NCT00563394
Iseganan [IB-367] (Ardea Biosciences)	Synthetic protegrin-1 derivative (17 amino acids)	Oral mucositis in radiation therapy patients	Phase III	NCT00022373

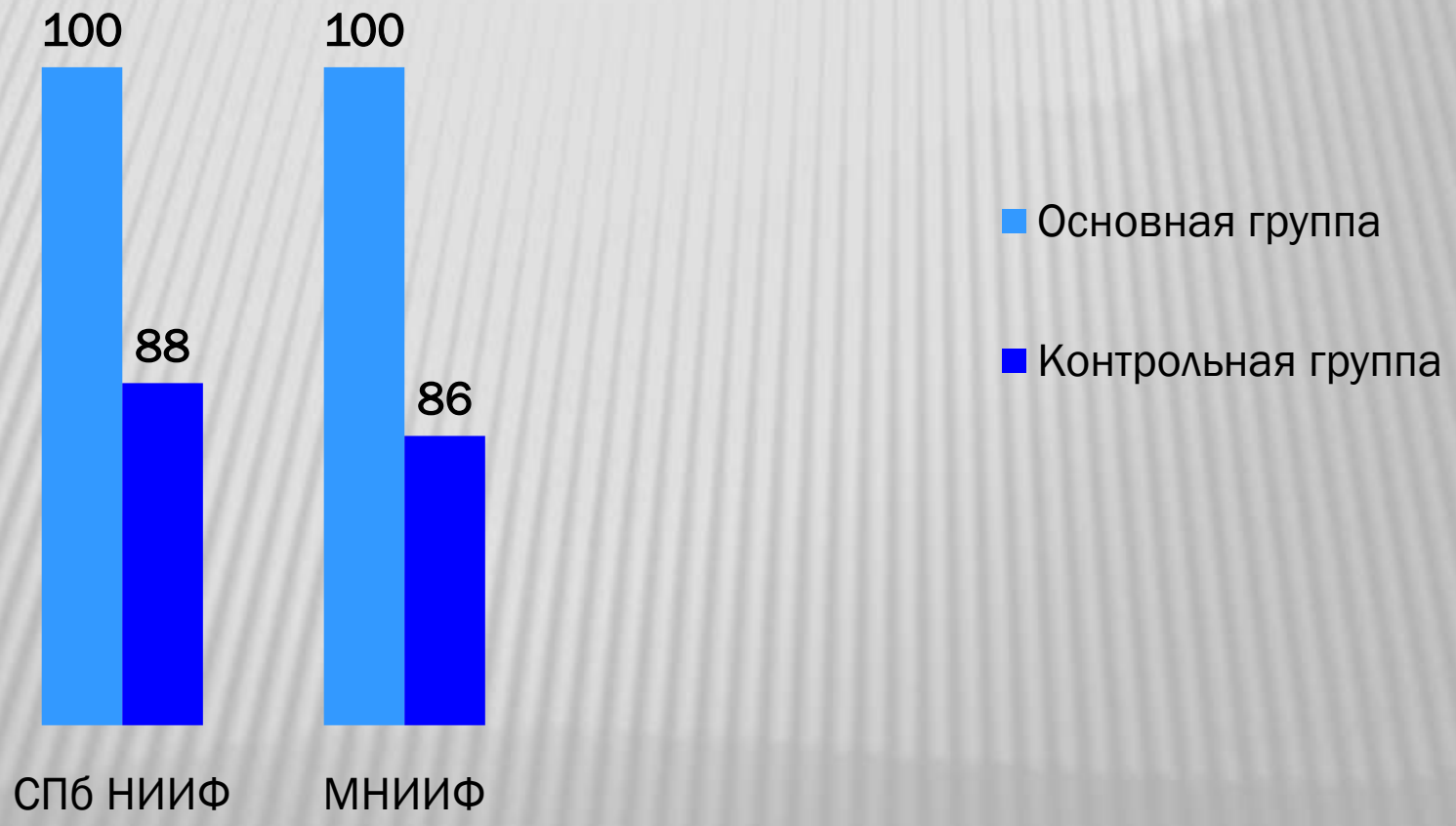
Оцениваемые параметры	Группы больных МНИИФ (2008 год)		Группы больных СПбНИИФ (2001 год)	
	основная (n =60)	контрольная (n=58)	основная (n =75)	контрольная (n=75)
	%	%	%	%
Формы туберкулеза				
инфильтративный	**34**	**31**	**36**	**31**
казеозная пневмония	**18**	**20**	**20**	**22**
фиброзно-кавернозный туберкулез	**18**	**21**	**20**	**22**
диссеминированный туберкулез	**21**	**16**	**13**	**16**
туберкулема	**9**	**12**	**11**	**9**
Объем поражения легких				
Поражение всего легкого	**46**	**42**	**47**	**41**
Поражение доли легкого	**44**	**46**	**40**	**48**
Поражение обоих легких	**10**	**12**	**13**	**11**
Деструктивные изменения				
	92	**92**	**94**	**91**
Лекарственная устойчивость				
	44	**38**	**46**	**36**

При использовании БИС наблюдалась тенденция, в основном, принимать в расчет их потенциальное применение как препаратов с прямым антибактериальным действием.

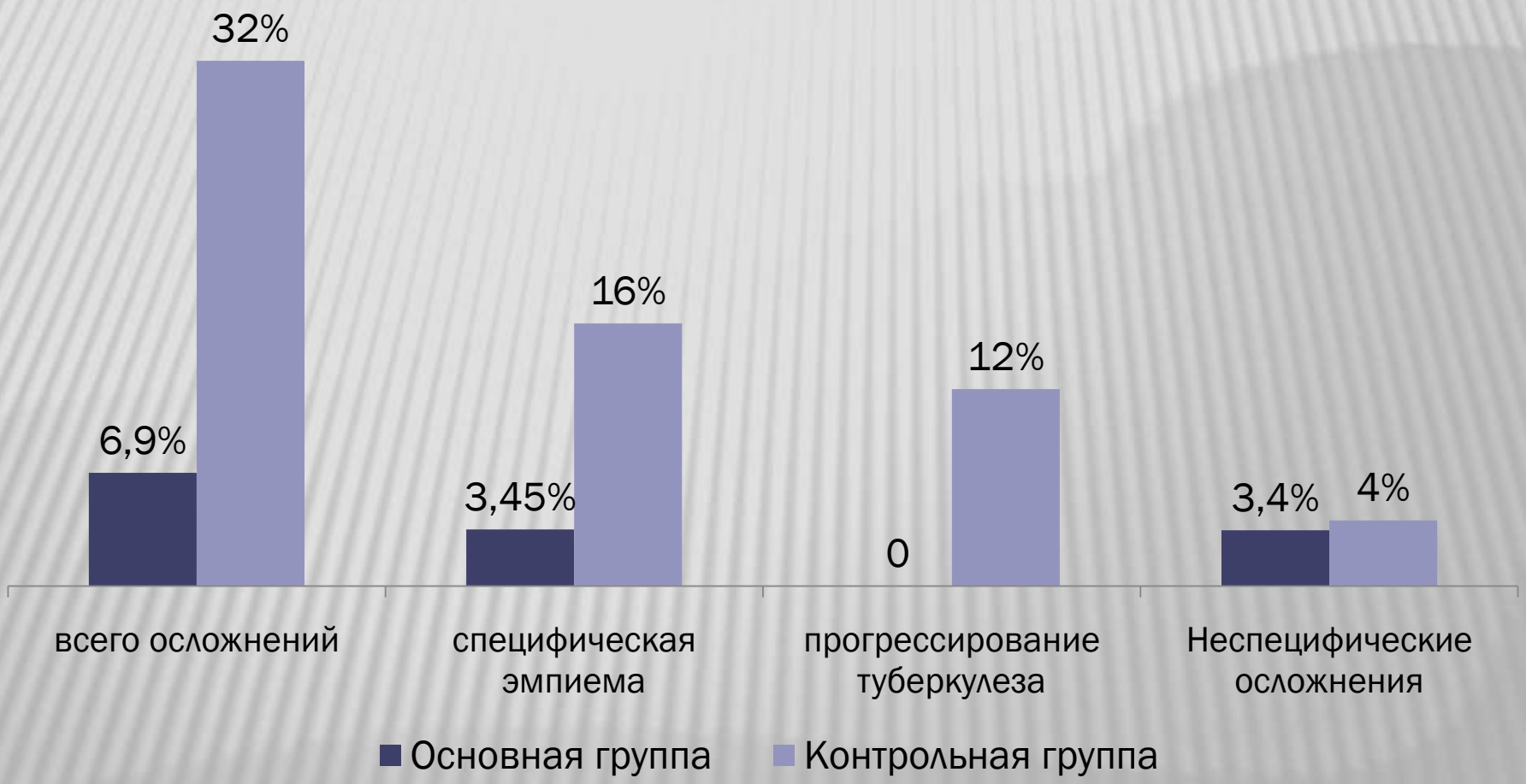
ПРЕКРАЩЕНИЕ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ ПОСЛЕ 3-х МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ В ОСНОВНОЙ ГРУППАХ (С ГЛУТОКСИМОМ) И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ, ДАННЫЕ СПБ НИИФ (1) И МНИИФ (2) (в %)



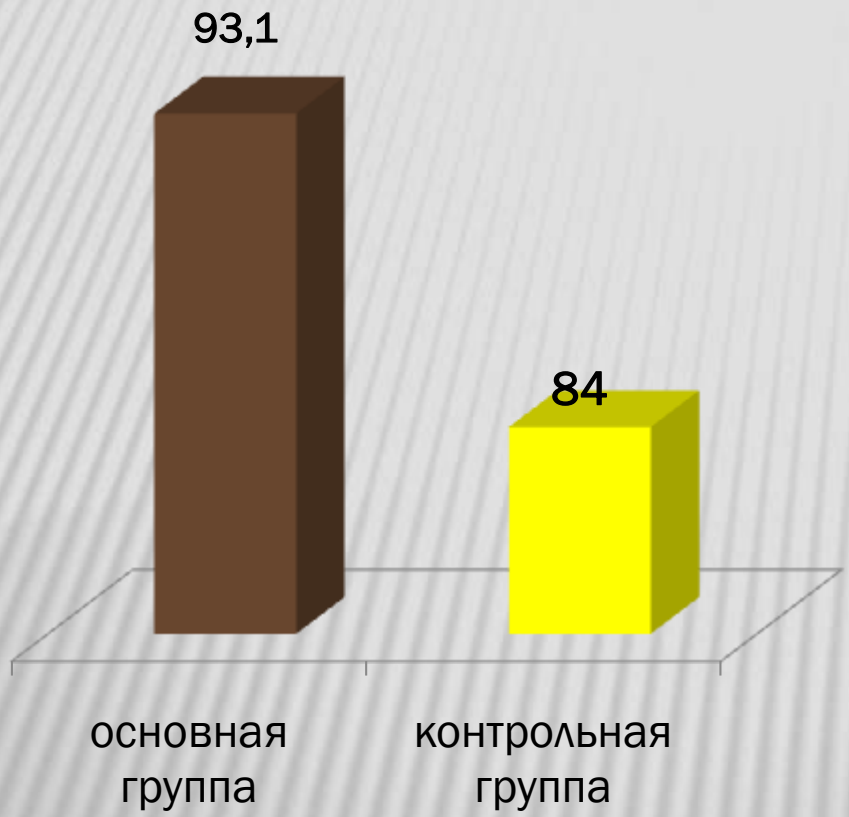
РАССАСЫВАНИЕ ОЧАГОВО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕ 4-Х МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ В ОСНОВНОЙ ГРУППАХ (С ГЛУТОКСИМОМ) И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ, ДАННЫЕ СПБ НИИФ И МНИИФ (В %)



ЧАСТОТА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ПОЛУЧАВШИМИ ГЛУТОКСИМ КАК КОМПОНЕНТ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ (ДАННЫЕ МНИИФ)



- Прекращение бактериовыделения у оперированных больных (в %) (МНИИФ)

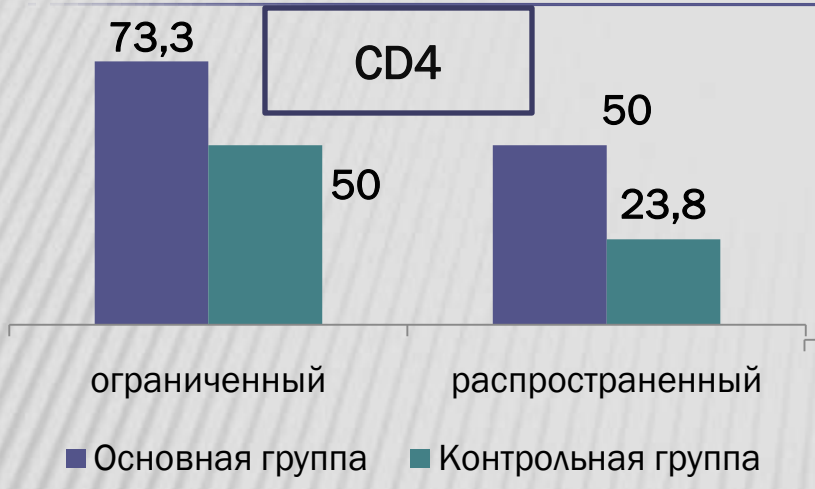


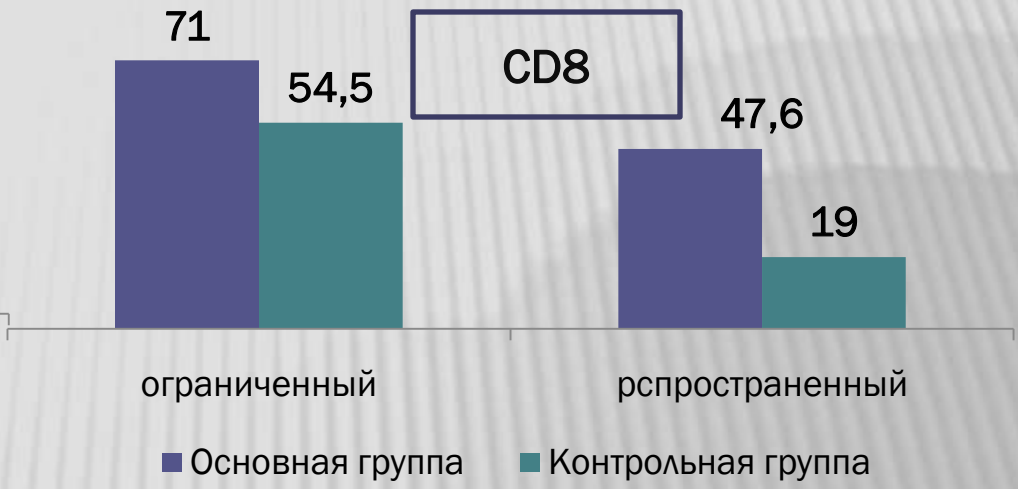
- Длительность пребывания в стационаре (в к/днях) (МНИИФ)

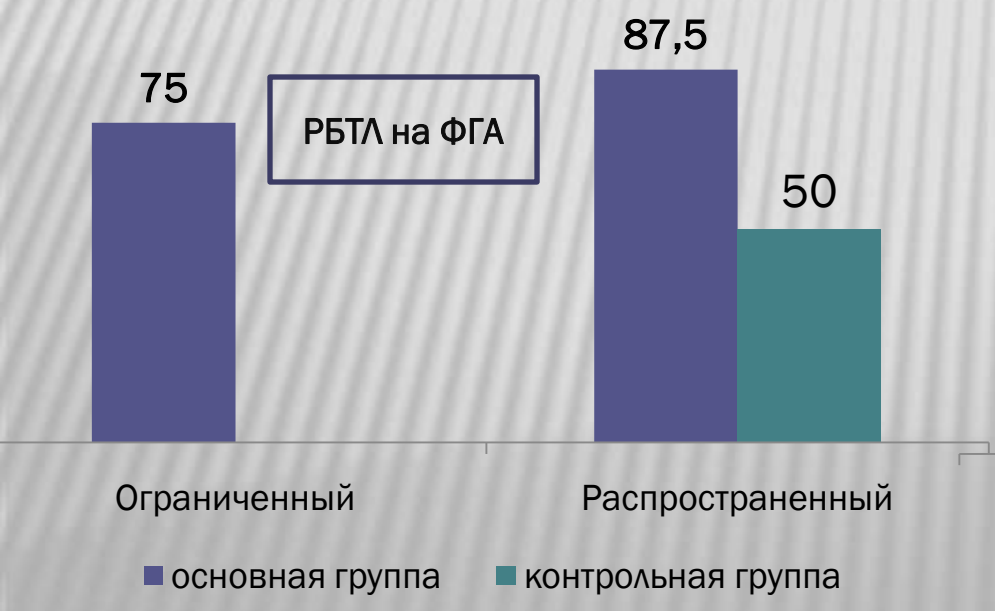
ЧАСТОТА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ПОЛУЧАВШИМИ ГЛУТОКСИМ КАК ПРЕДОПЕРАЦИОННУЮ ПОДГОТОВКУ (ДАННЫЕ СПБ НИИФ)

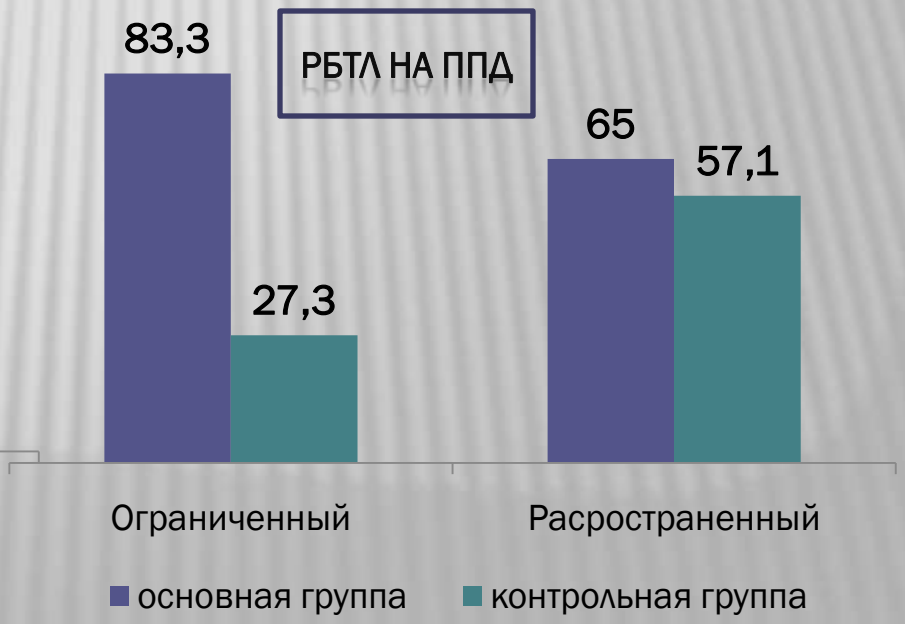
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ГЛУТОКСИМ (СПБ НИИФ, % БОЛЬНЫХ)

Изменение количественного и качественного состава иммунитета у больных туберкулезом, получавших Глутоксим в качестве предоперационной подготовки (повышение уровней показателей в %)









ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Этиотропная терапия – понятие более широкое чем химиотерапия
- Для лечения инфекционных заболеваний в качестве этиотропной терапии применяются антимикробные пептиды- регуляторы естественного (врожденного иммунитета)
- Глутоксим является единственным отечественным пептидом такого класса, разрешенным к применению во фтизиатрии