

Ключевые слова:
неспецифическая
иммунотерапия,
злокачественные
новообразования, комплексное
лечение.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Резюме. Освещены цели и возможности неспецифической иммунотерапии больных с онкопатологией в зависимости от периода лечения. Сформулированы принципы неоадьювантной, адьювантной иммунотерапии и применения иммуностропных препаратов в период ремиссии. Приведена классификация иммуностропных препаратов в зависимости от их влияния на систему иммунитета. Описаны основные эффекты использования иммуностропных средств микробного происхождения и препаратов тимического происхождения.

В настоящее время уже не вызывает возражений, что возникновению опухоли предшествует и способствует ослабление надзора со стороны иммунной системы за антигенным постоянством внутренней среды организма, а в процессе опухолевого роста нередко развиваются механизмы, обеспечивающие «ускользание» опухолевых клеток от такого надзора [1, 2, 5]. Неуклонное увеличение количества злокачественных новообразований обусловлено, с одной стороны, повышением содержания канцерогенных и коканцерогенных факторов в окружающей среде, с другой — снижением иммунологически обусловленной сопротивляемости населения к действию этих факторов, наблюдаемым практически во всех развитых странах и достаточно сильно выраженным в Украине, особенно после аварии на ЧАЭС.

В Украине уже на протяжении нескольких десятилетий отмечена высокая летальность в течение 1-го года с момента установления диагноза и начала лечения (37–38%). Число больных, проживших 5 лет и более, составило в 1999 г. 54%, а по отдельным локализациям еще меньше (рак желудка — 48,7%, рак легкого — 36,4%, рак пищевода — 28,5%).

Очевидно, что повысить выживаемость больных со злокачественными новообразованиями путем применения только основных методов лечения (операция, химиотерапия, лучевая терапия) практически нереально. Это прежде всего обусловлено, с одной стороны, несвоевременной диагностикой заболевания, а с другой — традиционной тактикой лечения. Основные методы лечения направлены лишь на элиминацию из организма опухоли, однако следует помнить, что ни один из основных методов лечения не способен элиминировать из организма все опухолевые клетки [8]. Сохраняются и особенно важны жизнедеятельности организма, способствовавшие опухолевому росту, поэтому больные, как правило, погибают от рецидивов и развития метастазов.

Следовательно, существенного повышения результативности основных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями можно достичь путем применения воздействий, направленных на устранение или нейтрализацию причин, вызвавших возникновение самой опухоли, либо на повышение противоопухолевой резистентности организма, направленной на нейтрализацию оставшихся после основного лечения опухолевых клеток. Такие воздействия следует проводить по крайней мере на протяжении первых 3 лет после элиминации опухолевой массы с помощью основных методов лечения.

Очевидно, что оптимальный клинический эффект, оцениваемый прежде всего по продолжительности безрецидивного периода и выживаемости больных, может быть достигнут только при сочетании радикализма противоопухолевого лечения и эффективного действия защитных сил организма. В связи с этим в настоящее время резко возрос интерес врачей-онкологов к препаратам, способным воздействовать на иммунную систему больного. Рынок предлагает большое количество лекарственных средств, пищевых добавок и просто пищевых продуктов, воздействующих на иммунную систему, а следовательно, и на противоопухолевую резистентность организма [3, 7, 9]. Практическому врачу зачастую трудно разобраться в огромном потоке информации и выбрать нужное средство, тем более что в настоящее время существует большая путаница в определениях — что такое иммунокорректор, иммуномодулятор, иммуностимулятор? Это необходимо учитывать, поскольку применение препарата не по назначению, без квалифицированного учета показаний и противопоказаний может привести не столько к повышению противоопухолевой резистентности организма больного, сколько к активации и размножению оставшихся после проведения основных методов лечения опухолевых клеток, в

том числе и путем их «ускользания» от эффекторов надзора со стороны иммунной системы.

Назначение препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуностропной активностью, при проведении основных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями с нарушенной иммунной системой, а также в период ремиссии с целью профилактики рецидивов и метастазов и является иммунотерапией. Ее проводят прежде всего для восстановления нарушенных функций иммунной системы и последующей элиминации опухолевых клеток.

Иммунотерапия, несмотря на множество трудностей и нерешенных вопросов, имеет ряд преимуществ перед химио- и лучевой терапией. Этот вид лечения действует на клетки новообразований опосредованно через активацию иммунной системы в целом и прямо — через активацию функций ее клеток-киллеров, не повреждая нормальные клетки организма. Эффект от применения иммунотерапевтических средств не зависит от фазы деления опухолевой клетки и не подчиняется линейной зависимости, как это происходит, например, при проведении лучевой терапии.

Вместе с тем, возможности иммунотерапии ограничены. Нормально функционирующая иммунная система способна распознать и разрушить 10^5 – 10^6 инициированных (имеющих генетические нарушения) или уже малигнизированных клеток. Превышение этого порога в организме опухоленосителя чревато развитием иммунологической толерантности с прогрессивным ростом новообразования [2]. Вот почему иммунотерапия может быть эффективной только после удаления из организма основной массы опухолевых клеток, но при условии сохраненной иммунокомпетентности больного настолько, чтобы получить ответ этой системы на иммунотерапию.

Существуют следующие виды иммунотерапии: специфическая — иницирующая развитие специфических противоопухолевых иммунных реакций (так называемые противоопухолевые вакцины) и неспецифическая — восстанавливающая нарушенные количественные и функциональные показатели иммунной системы и повышающая в результате этого противоопухолевую резистентность организма в целом [1, 2, 5, 7, 8].

Основным показанием к проведению неспецифической активной иммунотерапии больных со злокачественными новообразованиями является развитие у них иммунодефицита, который может либо предшествовать возникновению злокачественного новообразования (спонтанные или приобретенные формы иммунодефицита), либо развиваться вследствие самого опухолевого процесса или под влиянием проведения основных методов лечения (индуцированная форма). Эти нарушения иммунной системы являются обычно вторичным иммунодефицитом. В каждом конкретном случае может наблюдаться иммунодефицит одной из упомянутых форм или сочетание последних.

Индукцированные формы вторичного иммунодефицита возникают под влиянием конкретных воздей-

ствий, способных вызвать его проявления (лучевой или цитостатической терапии, применения кортикостероидов в высоких дозах, хирургического вмешательства), или развиваются вторично по отношению к основному заболеванию. Спонтанные формы вторичного иммунодефицита характеризуются, в отличие от приобретенных форм (например, СПИДа), 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.

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 больным необходимо назначать неспецифическую активную иммунотерапию, даже в тех случаях, когда по данным иммунодиагностических исследований не удается выявить существенные отклонения в иммунологических показателях.

Традиционно вещества, влияющие на иммунную систему, делятся на три большие группы: иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы [1, 3, 9].

Имуностимуляторы — средства, преимущественно усиливающие иммунный ответ. К ним относят лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты и другие агенты биологической, физической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы в организме.

Имунодепрессанты — средства, подавляющие иммунный ответ. К ним относят лекарственные препараты, а также другие агенты физической, биологической или химической природы.

Имуномодуляторы — это лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, которые в терапевтических дозах нормализуют функции иммунной системы. Для отнесения того или иного лекарственного препарата к группе иммуномодуляторов необходимо доказать его способность изменять иммунную реактивность в зависимости от ее исходного состояния: повышать сниженные или понижать повышенные (т.е. патологически измененные) показатели иммунитета.

Как правило, мишенями для препаратов микробного происхождения (пирогенал, рибомунил, пентоксил, лейкоген, бронхомунал, продигозан, зимозан, бластен) служат преимущественно фагоциты: нейтрофильные гранулоциты и макрофаги. Характерной чертой для препаратов этой группы является

активация, прежде всего, факторов естественной резистентности — клеток системы мононуклеарных фагоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и НК-клеток, что способствует повышению их функциональной активности при исходно сниженных показателях. Активация макрофагов ведет к усилению синтеза практически всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками, следствием чего является повышение функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета, пропердиновой системы и системы комплемента, а также изменение иммунорегуляторных связей. Под влиянием этих препаратов может повышаться и противоопухолевая резистентность организма.

Основной мишенью для препаратов тимического происхождения (тимоген, вилозен, тактивин, тималин) являются Т-лимфоциты. Синтетическим аналогом этих препаратов является левамизол. Тимические препараты влияют на пролиферацию и дифференцировку Т-клеток путем усиления продукции ИЛ-2 и его рецепции чувствительными клетками. Кроме того, они обладают свойством индуцировать выработку в организме веществ с тимозиноподобной активностью, синтез фактора некроза опухоли (ФНО) и интерферонов. Подобными свойствами обладают препараты, содержащие комплексы биологически активных веществ, полученных из различных органов и тканей (в т.ч. и эмбриональных) крупного рогатого скота, синтетические индукторы интерферона (амиксин, циклоферон), некоторые гормоны. Так, тироксин, пролактин, окситоцин, соматотропный гормон (СТГ) вызывают «омоложение» центрального органа иммунной системы тимуса и, как следствие, усиление выработки его гормонов, а введение окситоцина в какой-то мере может заменять ИЛ-2 в культуре клеток селезенки мышей в отношении синтеза γ -интерферона. Этот гормон обладает лимфокиноподобным действием и ингибирует синтез простагландинов (ПГЕ₂) [7].

Под влиянием иммуномодуляторов той или иной степени изменяется функциональная активность всей иммунной системы в целом. 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 иммунитета с последующим влиянием на иммунную систему как специфических, так и неспецифических стимулов (в том числе противоопухолевых) являются цитокины, оказывающие разнообразное влияние на эту систему [4]. Такие 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.

Возникают вопросы: какой из иммунотропных препаратов наиболее целесообразен для лечения больных со злокачественными новообразованиями, когда, как его применять и с какой целью?

Мы полагаем, что возможности и цели проведения иммунотерапии у больных с онкопатологией следует рассматривать с учетом периода их лечения.

Предоперационную или неoadъювантную иммунотерапию можно назначать не столько для повышения противоопухолевой резистентности организма, сколько в целях улучшения кровотока, преодоления иммунодефицита, способствующего возникновению вялотекущих, трудно поддающихся антибиотикотерапии инфекций. Для активации иммунитета в этот период наиболее целесообразно применять средства, воздействующие на клетки системы мононуклеарных фагоцитов. Их следует назначать совместно с антибиотиками. В этих условиях антибиотик понижает функциональную активность бактерий, а иммуностимулятор повышает функциональную активность фагоцитарных и других клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма, а следовательно, профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Следует обратить внимание на необходимость профилактического применения антибиотиков до операции и продолжение лечения в течение 3–4 дней после нее. Предоперационное и интраоперационное введение антибиотиков важно не только для поддержания их необходимой концентрации в зоне операции, но и в связи с тем, что под их влиянием повышается чувствительность бактерий для внутриклеточного разрушения при фагоцитозе. Если введение антибиотиков начинают спустя 6–12 ч после бактериального загрязнения, то есть при проявлении клинических признаков инфицирования, они оказываются практически неэффективными. В целях профилактики антибиотики следует применять в полных дозах, поскольку неудачно выбранное время и доза их приема часто не предотвращают возникновения инфекции.

Важным является вопрос о применении иммунотропных препаратов в период проведения основных методов лечения. При наличии угнетения гемопоэза, выраженных признаков вторичного иммунодефицита, в том числе проявляющегося инфекционно-воспалительным процессом, назначают иммунотропные средства: иммуностимуляторы различной природы, колониестимулирующие факторы, цитокины. Однако следует помнить, что неспецифические иммуностимуляторы могут активировать пролиферацию клеток в органах не только иммунной системы, но и в других органах включая и опухолевую ткань, с другой стороны, при проведении лучевой терапии или химиотерапии на фоне иммунотерапии может проявляться феномен радиосенсибилизации (радиомодификации) клеток опухоли, как нами по-

казано при введении комплекса микроэлементов [6], либо потенцироваться противоопухолевое действие некоторых химиопрепаратов. Так, при назначении флуороурацила совместно с левамизолом усиливается эффект противоопухолевого действия первого [10]. Проведение курсов иммунотерапии в период противоопухолевого лечения больных в стационаре, особенно в сочетании с хирургическим удалением опухоли, и в первые 3 мес после операции могло бы снизить догдовую с момента установления диагноза и начала лечения летальность и увеличить выживаемость больных в отдаленные сроки.

Проведение иммунотерапии в период ремиссии, наступившей после применения основных методов лечения с удалением опухоли, особенно в первые 3 года после его проведения, следует рассматривать как неотъемлемую часть мероприятий, направленных на профилактику рецидивов и метастазов, а также на повышение противоопухолевой резистентности организма в целом. Какие же требования предъявляются к проведению иммунотерапии в послеоперационный период?

Прежде всего, необходимо удалить основную массу опухоли. Наиболее выраженное повышение противоопухолевой резистентности организма достигается, с одной стороны, при отсутствии в организме больного опухолевых клеток или наличии их лишь в минимальном количестве, с другой — при достаточно сохраненной функции иммунной системы и ее чувствительности к иммунопрепарату. Применяемые в этот период препараты должны обладать преимущественно иммуномодулирующим действием.

Наш опыт свидетельствует, что иммунотерапию в 1-й год после операции следует проводить курсами 15–20 дней 1 раз в 3 мес, во 2-й и 3-й год — 2 раза в году (в феврале или марте и ноябре или декабре). Такая тактика иммунотерапии улучшает не только качество жизни, но и повышает 5-летнюю выживаемость больных на 20–50% в зависимости от локализации опухоли [5, 7]. Поскольку нарушения иммунной системы, как правило, сопряжены с ухудшением общего состояния, психоэмоциональными расстройствами, приводящими к активации глюкокортикоидной функции коры надпочечников, а следовательно, и к снижению противоопухолевой резистентности, необходим сочетанный прием иммуностропных препаратов и таких, которые нормализуют функции эндокринных желез, особенно глюкокортикоидную функцию коркового вещества надпочечников, нервной системы, повышающие адаптационные возможности организма в целом [3, 5].

Что касается специфической активной или адоптивной иммунотерапии, которые могут быть эффективными в послеоперационный период при сохраненных функциях иммунной системы и в результате проведения которых происходит формирование или перенос специфического иммунного ответа к опухолеассоциированным антигенам, то это должно быть предметом отдельного разговора [5, 11].

Учитывая особую сложность функционирования иммунной системы при опухолевом росте, необходим

максимально полный учет иммунологических параметров и их постоянный мониторинг в процессе лечения больных. Это обусловлено прежде всего возможностью двойственности последствий от вмешательства в работу иммунной эффективных при помощи сильных современных фармакологических препаратов и средств биотерапии. Иммунотерапия при квалифицированном назначении с учетом строгих показаний может привести к существенному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, при некомпетентном использовании — обернуться активацией опухолевого роста и распространением процесса. Главные условия успеха иммунотерапии при этой патологии — тщательный, кропотливый труд высококвалифицированного профессионала и использование современных методов лабораторной диагностики при нарушениях иммунной системы организма, что позволит повысить эффективность лечения больных со злокачественными новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Бережная НМ.** Иммунология и иммунотерапия злокачественных новообразований. Журн практ врача 1997; (4): 11–4.
2. **Бернет Ф.** Клеточная иммунология (пер с англ). Москва: Мир, 1971. 542 с.
3. **Бутенко ГМ.** Современные фармакологические подходы к иммунокоррекции. Журн практ врача 1997; (4): 8–10.
4. **Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП.** Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. Киев: Наукова думка, 1998. 315 с.
5. **Гриневич ЮА, Каменец ЛЯ.** Основы клинической иммунологии опухолей. Киев: Здоров'я, 1986. 160 с.
6. **Гриневич ЮА, Береш Й, Зинченко ВА, Мартыненко СВ.** Радиосенсибилизирующее действие концентрата микроэлементов на трансплантированные опухоли крыс. Эксперим онкол 2000; 22: 233–5.
7. **Дранник ГН, Гриневич ЮА, Дизик ГМ.** Иммуностропные препараты. Киев: Здоров'я, 1994. 287 с.
8. **Матэ Ж.** Активная иммунотерапия рака, иммунопрофилактика и иммунореабилитация (пер с франц). Москва: Медицина, 1980. 422 с.
9. **Хайтов РМ, Пинегин БВ.** Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. Иммунология 2000; (5): 4–7.
10. **Шиян РД.** Результаты адьювантной химиотерапии колоректального рака. Клін хірургія 2000; (4): 31–2.
11. **Шляховенко ВА.** Современные подходы к созданию противоопухолевых вакцин. Эксперим онкол 2000; 22: 99–109.

BASIC PRINCIPLES OF APPLYING IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS

Yu.A. Grinievich

Summary. *The goals and possibilities of applying non-specific immunotherapy in oncological patients are analyzed with account for the period of treatment. As a result, principles are formulated for neoadjuvant and adjuvant immunotherapy as well as application of immunotropic agents during the periods of remission. Classification of immunotropic drugs is presented with consideration for their effects on the immunity system. Major effects of immunotropic agents of microbial and thymic origin are described.*

Key Words: non-specific immunotherapy, malignant neoplasm, combined treatment.