

СОВРЕМЕННЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Канд. мед. наук Н. Э. ПРОХАЧ, канд. мед. наук П. П. СОРОЧАН, канд. биол. наук И. А. ГРОМАКОВА

CONTEMPORARY EXPERIENCE AND PROSPECTS OF IMMUNOMODULATORS APPLICATION IN COMPLEX THERAPY OF CANCER PATIENTS

N. E. PROKHACH, P. P. SOROCHAN, I. A. GROMAKOVA

Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины, Харьков, Украина

Проанализирован и систематизирован опыт применения современных иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических больных. Обоснована целесообразность использования иммуномодуляторов в сочетании с лучевой и химиотерапией. Предложены критерии выбора иммуномодуляторов, соответствующих различным этапам противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, онкология, лучевая терапия, химиотерапия.

The experience of application of modern immunomodulators in complex therapy of cancer patients is analyzed and systematized. The necessity of immunomodulator application in combination with radiation and chemotherapy is substantiated. The criteria of choice of the immunomodulators corresponding to different stages of anti-tumor therapy are suggested.

Key words: immunomodulators, oncology, radiation therapy, chemotherapy.

Современная лучевая и химиотерапия являются основными методами лечения онкологических больных. С целью повышения эффективности противоопухолевой терапии разрабатываются и применяются все более агрессивные схемы лучевого и химиотерапевтического лечения. Однако интенсификация основного лечения приводит к развитию выраженных функциональных и количественных нарушений в иммунной системе, проявляющихся аутоиммунными, аллергическими и инфекционными осложнениями. Развившиеся осложнения, в свою очередь, препятствуют проведению основного лечения в оптимальном режиме, снижая его эффективность и ухудшая качество жизни пациентов [1, 2]. Поэтому в последнее время большое внимание уделяется состоянию иммунной системы онкологических больных и применению иммунокорригирующей терапии в процессе их комплексного лечения [3, 4]. К сожалению, стандарты иммунотерапевтического сопровождения в лечении онкологических больных пока недостаточно разработаны. Остаются открытыми вопросы: какие иммуностропные препараты наиболее целесообразно применять в сочетании с комплексным лечением онкологических заболеваний, и каковы критерии назначения этих препаратов.

В настоящее время иммуностропные препараты принято делить на три большие группы: иммуномодуляторы (иммунокорректоры), иммуностимуляторы, иммунодепрессанты. В комплексной терапии онкологических больных наиболее целесообразным является использование иммуномодуляторов — ле-

карственных средств, которые в терапевтических дозах действуют преимущественно на измененные показатели, нормализуя основные функции иммунной системы [5]. Поэтому в нашем обзоре мы хотим остановиться на основных свойствах современных иммуномодуляторов и обобщить опыт применения этих препаратов у онкологических больных. В соответствии с существующими классификациями [1, 5, 6] выделяют следующие группы иммуномодуляторов:

препараты микробного происхождения (рибомунил, имудон, нуклеинат натрия и др.);

пептидные препараты (тактивин, тималин, миелопид и др.);

синтетические препараты (ликопид, имунофан, полиоксидоний, левамизол, галавит, циклоферон и др.);

препараты на основе цитокинов (интерфероны (ИФ), интерлейкины (ИЛ), колониестимулирующие факторы) (КСФ);

препараты на основе природных факторов (деринат, эрбисол, экстракты растений).

Характерной чертой препаратов микробного происхождения является активация прежде всего факторов естественной резистентности — системы мононуклеарных фагоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и натуральных киллеров (НК). Наиболее важным является усиление цитотоксической функции макрофагов (МФ), что проявляется их способностью разрушать *in vitro* сингенные и аллогенные опухолевые клетки. Активированные моноциты и МФ синтезируют ряд цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, фактор некроза опухоли (ФНО),

КСФ и другие, что приводит к повышению противоопухолевой резистентности организма [5].

К настоящему времени накоплен достаточный богатый опыт клинического применения пептидных препаратов тимического происхождения (тималин, тактивин, тимоптин), которые широко используются в комплексной терапии онкологических больных [7].

Основной клеткой-мишенью для препаратов тимического происхождения являются Т-лимфоциты. Тимические препараты влияют на пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, индуцируют выработку в организме веществ с тимозиноподобной активностью, ИФ и ФНО.

Тимические препараты применяются на всех этапах противоопухолевого лечения: на фоне лучевой терапии при раке грудной железы, раке тела матки, раке легкого, на фоне полихимиотерапии (ПХТ) при раке грудной железы и лимфогранулематозе, в послеоперационном периоде, после лучевой терапии и в промежутках между курсами ПХТ при карциномах различной локализации [8, 9]. При этом все исследователи отмечают повышение устойчивости лейко- и лимфопоэза, сохранение или восстановление уровня ответа лимфоцитов на митогенные стимулы и снижение частоты осложнений при проведении лучевой и ПХТ [3].

Синтетические, или химически чистые иммуномодуляторы, условно можно разделить на три подгруппы:

известные фармпрепараты различных групп, дополнительно обладающие иммуностропными свойствами (левамизол, диуцифон);

аналоги препаратов микробного или животного происхождения (тимоген, ликолипид, имунофан);

полученные в результате целенаправленного химического синтеза и не имеющие природных аналогов (полиоксидоний, галавит).

Препараты первой подгруппы — левамизол и диуцифон — оказывают корректирующее воздействие на Т-систему иммунитета. Левамизол также является индуктором ИЛ-2 и обладает способностью стимулировать систему НК-клеток. Кроме того, отмечается усиление противоопухолевого эффекта при использовании комбинации 5-фторурацила и левамизола у больных колоректальным раком [10].

Относящийся ко второй подгруппе ликолипид является синтетическим аналогом мурамилтрипептида, минимального компонента клеточной стенки всех бактерий. Этот препарат в небольших дозах усиливает поглощение и разрушение микробов и опухолевых клеток фагоцитами *in vitro*, стимулирует синтез ИЛ-1 и ФНО. В свою очередь, ИЛ-1 и ФНО активируют В- и Т-лимфоциты, что приводит к усилению образования антител и реакций клеточного иммунитета [11].

При включении ликолипида в комплексную терапию больных с аденокарциномой эндометрия существенно улучшалось качество жизни пациенток. Так, явления интоксикации, возникающие на фоне

лучевого лечения и проявляющиеся снижением аппетита, головной болью, тошнотой, общей слабостью, недомоганием, субфебрильной температурой тела, имели место у 37% пациенток, не получавших иммунокорректирующей терапии, тогда как среди больных, получавших ликолипид, — у 23%. В группе пациенток, получавших ликолипид, выявлено уменьшение частоты лучевых циститов и ректитов. Отмечено также, что при терапии аденокарциномы эндометрия без иммунологического сопровождения у пациенток сохранялись существенные изменения иммунного статуса, тогда как при применении ликолипида не происходило значительных иммунопатологических изменений, а показатели гемопоэза снижались незначительно и восстанавливались до исходных значений гораздо быстрее. Содержание Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций (CD4+, CD8+), а также В-лимфоцитов (CD19+) в крови больных, получавших ликолипид, было существенно выше, чем у пациенток, которым не проводилась иммунокорректирующая терапия. Одновременно отмечено, что применение иммуномодулятора способствовало увеличению коэффициента CD4+/CD8+, причем у больных с опухолевым процессом I стадии этот показатель восстанавливался полностью [12].

В последние годы в онкологической практике достаточно эффективно используется пептидный препарат четвертого поколения — имунофан [13]. В отличие от гормонов тимуса имунофан оказывает иммунорегулирующее действие на клетки иммунной системы вне зависимости от продукции простагландинов (PG). Простагландин-независимый характер действия препарата создает определенное преимущество по сравнению с применением тимических гормонов и позволяет избежать обострения периканкрозного воспаления, уменьшить супрессию противоопухолевого иммунитета, которая достигается усиленной продукцией PGE2 малигнизированными клетками. Данное свойство имеет исключительное значение при иммунокоррекции у онкологических больных. Действие имунофана начинается через 2–3 ч после введения (быстрая фаза) и продолжается до 4 мес (промежуточная и медленная фазы). Во время быстрой фазы, продолжительность которой составляет 2–3 сут, прежде всего проявляется детоксикационный эффект препарата — усиливается антиоксидантная защита организма путем стимуляции продукции церулоплазмينا и лактоферина, повышения активности каталаз. Имунофан нормализует перекисное окисление липидов, угнетает распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с дальнейшим снижением уровня холестерина в крови и продукции медиаторов воспаления. При токсическом и инфекционном поражении печени имунофан предупреждает цитолиз, тем самым снижая активность трансаминаз и уровень билирубина в сыворотке крови. В течение промежуточной (средней) фазы, которая начинается через 2–3 сут после введения препарата и длится

7–10 сут, происходит усиление реакции фагоцитоза. Медленная фаза действия препарата начинается на 7–10 сут после его введения и длится до 4 мес. Она характеризуется нормализацией основных показателей клеточного и гуморального иммунитета: восстановлением иммунорегуляторного индекса, увеличением выработки специфических антител и т. д. Таким образом, имунофан обладает широким спектром регуляторного действия, а его клиническая эффективность основывается на способности частично или полностью восстанавливать показатели Т-клеточного, фагоцитарного иммунитета, нормализовать продукцию провоспалительных медиаторов, обеспечивать коррекцию окислительно-антиокислительной системы и липидного обмена [14].

Влияние имунофана на снижение гепато- и миелотоксичности подтверждено результатами применения иммуномодулятора на фоне ПХТ у 375 больных с различными злокачественными опухолями (РОНЦ им. Н. Н. Блохина, РАМН). У пациентов, получавших имунофан, нарушения функции печени встречались в 1,5–2 раза реже, частота возникновения лейкопений снижалась в среднем на 22%, восстанавливалось или улучшалось процентное содержание CD4/CD8, при этом нормализация иммунорегуляторного индекса отмечалась у 50% пациентов.

Имунофан в качестве основного терапевтического агента включали в схему иммунокорригирующего лечения больных с местнораспространенным опухолевым процессом до и после химиолучевой терапии (Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена). В результате лечения 54 больных раком шейки матки III стадии и 41 больного раком пищевода III–IV стадий выявлено положительное терапевтическое действие имунофана, реализующееся в хорошей динамике показателей гомеостаза, особенно его иммунного звена. Клинически это проявлялось улучшением общего состояния больных, уменьшением частоты и выраженности побочных реакций специфической терапии при превентивном применении имунофана и сокращением сроков купирования возникших реакций при его последующем назначении [15].

Препаратом нового поколения синтетических иммуномодуляторов, полученным в результате направленного химического синтеза, является полиоксидоний [16]. Это физиологически активное высокомолекулярное соединение, обладающее выраженной иммунотропной активностью. Иммуномодулирующее действие полиоксидония связано с его преимущественным воздействием на нейтрофилы, моноциты/МФ, естественные киллеры и опосредованно — на В- и Т-лимфоциты. Следствием этого является активация поглотительной и бактерицидной способности фагоцитов; усиление функции НК; стимуляция синтеза моноцитами и лимфоцитами ряда цитокинов, повышающих продукцию антител В-лимфоцитами и функцио-

нальную активность Т-клеток. Помимо иммуномодулирующего влияния, полиоксидоний оказывает выраженное детоксицирующее, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. По своим антиоксидантным свойствам полиоксидоний значительно превосходит такие классические детоксиканты, как гемодез и полиглокин [17].

В настоящее время накоплен большой клинический опыт использования полиоксидония при различной соматической патологии. Препарат дает хороший клинический эффект при заболеваниях, существенно различающихся по этиопатогенезу: туберкулез и диабет, псориаз и ожоговая болезнь и др. Такая широта терапевтического диапазона полиоксидония обусловлена его многогранным действием на организм [18].

В последние годы полиоксидоний получил широкое применение и в онкологической практике. Совокупность иммуномодулирующих, детоксикационных, мембраностабилизирующих и антиоксидантных свойств делают препарат мощным и эффективным средством для применения в комплексном лечении онкологических больных. Полиоксидоний можно применять как на фоне, так и после окончания комплексной терапии с целью иммунореабилитации, снижения токсического действия химиопрепаратов, улучшения качества жизни пациентов.

Проведена работа по изучению влияния полиоксидония на переносимость послеоперационной химиолучевой терапии у больных раком грудной железы, оценены иммуномодулирующие эффекты препарата. Было показано, что все больные, получавшие полиоксидоний и прошедшие полный курс лечения, сохраняли хорошее самочувствие. В то же время из больных, не получавших полиоксидоний, 4 курса химиотерапии смогли пройти только 83,9%. Осложнения возникли у 29% из этих больных и отсутствовали у больных, получавших полиоксидоний. Среднее количество лейкоцитов перед 3-м курсом химиотерапии было достоверно в группе, получавшей полиоксидоний. В процессе динамического наблюдения выявлено, что в группе больных с исходно сниженными показателями иммунного статуса, получавшими полиоксидоний, наиболее значимые изменения параметров выразились в статистически достоверном увеличении относительного содержания CD3+, CD4+, CD16+, которые достигали нормальных значений. У больных, не получавших полиоксидоний, восстановления данных показателей не наблюдалось [19].

Установлена высокая эффективность полиоксидония при его адъювантном применении после хирургического лечения больных меланомой кожи и раком почки [20]. Отмечена более длительная ремиссия при использовании полиоксидония в сочетании с традиционными курсами терапии у пациентов с опухолями толстой кишки, лимфомами [21]. Показано повышение эффективности лечения больных папилломавирусной инфекцией шейки матки, обусловленной онкогенными типа-

ми вируса папилломы человека при включении в терапию полиоксидония [22].

Таким образом, имеющийся опыт показывает, что применение полиоксидония с целью иммунокоррекции и детоксикации существенно повышает эффективность терапии онкологических больных на ранних стадиях заболевания, а при генерализации процесса значительно улучшает качество жизни пациентов.

К перспективным для онкологии иммуномодуляторам относится также синтетическое лекарственное средство галавит, представляющее собой производное аминоталгидрозида. При доклиническом исследовании галавита была отмечена его способность усиливать противоопухолевый иммунитет путем повышения и/или восстановления эффекторного механизма, опосредованного через презентативную функцию МФ, регуляцию синтеза ИЛ-1, ФНО, ИЛ-2, активацию НК. Также препарат проявляет выраженную иммуномодулирующую активность вследствие способности обратимо (на 6–8 ч) ингибировать синтез гиперактивированными МФ провоспалительных цитокинов ФНО и ИЛ-1 или стимулировать их при исходной недостаточности. При этом галавит способен восстанавливать угнетенную фагоцитарную функцию МФ и нейтрофилов и, следовательно, противoinфекционную защиту. Одновременно восстанавливается антиген-представляющая функция МФ, активизируются процессы репарации поврежденных тканей, купируются клинические симптомы интоксикации, восстанавливается адекватное функционирование иммунной системы [23].

В Медицинском радиологическом научном центре РАМН (г. Обнинск) проведено исследование воздействия галавита в сочетании с циклофосфаном на рост и метастазирование карциномы Льюиса у мышей. Применение галавита в дозе 50 мкг/мышь способствовало статистически достоверному усилению антиметастатического эффекта циклофосфана: количество легочных метастазов снижалось в 4 раза по сравнению с уровнем метастазирования при использовании только циклофосфана [24].

Проведена оценка иммуномодулирующих свойств препарата галавит в клинических условиях. Галавит применялся у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии в пред- и послеоперационном периодах. Контрольная группа получала плацебо. При анализе иммунного статуса пациентов до начала лечения отмечалось снижение относительного содержания таких субпопуляций лимфоцитов как CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, а также НК CD16+ у всех больных. Не выявлено существенных различий в иммунограммах пациентов обеих групп в первые сутки после операции. Однако в последующем, через 51 день после операции, в иммунном статусе пациентов отмечались значительные различия. В группе больных, получавших галавит, все субпопуляции лимфоцитов нормализовались, а в контрольной группе

сохранялось снижение относительного содержания субпопуляций лимфоцитов. Следует отметить, что у 68,2% пациентов контрольной группы в послеоперационном периоде наблюдалось развитие пневмонии, тогда как в группе больных, которым назначался галавит, пневмония возникла лишь у 27,5% пациентов и купировалась в среднем на 3–5 дней раньше на фоне аналогичной антибактериальной терапии. Важным показателем явилась длительность пребывания в стационаре: больные, получавшие галавит, выписывались в среднем на 8 дней раньше, чем больные контрольной группы. В данном исследовании галавит показал себя высокоэффективным иммуномодулятором, применение которого способствовало уменьшению в 2,5 раза количества осложнений в послеоперационном периоде и сокращению сроков пребывания в стационаре [25].

Препарат галавит использовался также на фоне ПХТ по схеме САФ у 65 больных диссеминированным раком грудной железы. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что применение галавита привело к улучшению иммунного статуса пациентов, а следовательно, уменьшению частоты инфекционных осложнений и повысило качество жизни больных [26].

Представителем нового класса синтетических иммуномодуляторов — тиопоэтинов является глутоксим. Глутоксим стимулирует пролиферацию и способствует дифференцировке нормальных клеток, активирует процессы апоптоза трансформированных клеток, реализует эффекты многих цитокинов. По отношению к нормальным клеткам органов иммуно- и гемопоэза глутоксим осуществляет инициацию системы цитокинов, регулирует эндогенную продукцию интерлейкинов (ИЛ-4, -6, -8, -10, -12) и эритропоэтина. Препарат относится к группе регуляторов редоксчувствительной экспрессии генов, включающих альфа-цепь ИЛ-2, ФНО, ИФ α и γ , генов c-fos, Вах и Vcl-2. Глутоксим применяется для иммунологического сопровождения комбинированной противоопухолевой терапии с целью повышения чувствительности опухолевых клеток к лучевой и химиотерапии и уменьшения токсических эффектов цитостатиков. Применение глутоксима у больных раком легких, желудка, грудной железы, яичников, мочевого пузыря обеспечивало стабилизацию и восстановление клинических, биохимических, иммунологических показателей после проведения комбинированной терапии и улучшало качество жизни пациентов [27].

К группе химически чистых иммуномодуляторов относят также индукторы эндогенного ИФ (циклоферон, ридостин, ларифан). Следует отметить, что спектр их действия не ограничен усилением интерфероногенеза. К настоящему времени изучены следующие биологические эффекты данных препаратов: противовирусный, противоопухолевый, иммуномодулирующий и активирующее

действие на стволовые клетки костного мозга. При изучении влияния циклоферона на секрецию цитокинов мононуклеарами крови человека выявлено, что циклоферон является индуктором мРНК ИФ, ИЛ-1, -2, -6 и в то же время оказывает ингибирующее действие на продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО α . Следовательно, индукторы ИФ могут индуцировать продукцию многих цитокинов, контролирующих гемопоэз и процессы иммуногенеза. Имеются данные о радиопротекторном действии индукторов ИФ. В онкологической практике индукторы ИФ применяются как с целью иммуномодуляции после курсов лучевой и химиотерапии, так и с целью подавления пролиферации на фоне основных методов лечения онкологических больных [7].

Особое место среди описываемых препаратов занимают цитокины — биологически активные вещества пептидной природы. Основными функциями цитокинов являются: регуляция гемопоэза, иммунного ответа, угнетение воспалительных процессов, участие в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе, эмбриогенезе. В онкологии наиболее широкое применение получили такие цитокины, как ИФ, ИЛ и КСФ [1, 28]. ИФ и ИЛ используются в качестве компонента собственно противоопухолевой терапии, что обусловлено их цитостатическими свойствами. Так, рекомбинантный ИФ α (интрон-А, роферон, реалдирон, лаферон) эффективен при лечении больных раком почки, волосатоклеточным лейкозом, хроническим миелолейкозом, фолликулярной лимфомой. С 1995 г. ИФ α стал препаратом выбора в адъювантной терапии больных меланобластомой, потеснив химиопрепараты за счет большей эффективности — 37% пятилетней выживаемости против 27% [29].

Весьма обнадеживающими являются результаты использования ИЛ, в частности ИЛ-2 (ронколейкин). На данный момент более 20 000 больных во всем мире получили лечение ИЛ-2 по различным схемам: самостоятельно в различных дозах, совместно с ИФ и цитостатиками. Наилучшие результаты получены при лечении метастатического рака почки и меланомы [29, 30].

К настоящему времени накоплен большой экспериментальный материал, указывающий на повышение эффективности противоопухолевой терапии при комбинировании цитокинов и лучевой терапии. Повышение противоопухолевого эффекта при комбинировании цитокино- и радиотерапии показано на моделях опухоли простаты у крыс, при почечной карциноме и метастатической меланоме у мышей [31]. Особый интерес представляют результаты клинических исследований, в которых лечение цитокинами сочеталось с химио- и лучевой терапией, что приводило к удлинению безрецидивного периода у больных с назофарингеальной карциномой, распространенной почечно-клеточной карциномой, ангиосаркомой кожи [32].

Цитокины, способные стимулировать рост и дифференцировку клеток-предшественников

гемопоэза, получили название колониестимулирующих факторов (КСФ). Они не обладают противоопухолевыми свойствами, но они необходимы для прогрессии от полипотентной стволовой клетки до зрелых дифференцированных клеток крови и способны оказывать влияние на функцию последних. Благодаря этим свойствам КСФ приобрели огромное значение в современной клинической химиотерапии опухолей. К КСФ относятся: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), стимулирующий продукцию нейтрофилов; гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ), стимулирующий продукцию гранулоцитов и МФ; макрофагальный КСФ (М-КСФ), стимулирующий продукцию моноцитов; ИЛ-3 и ИЛ-11, обладающие способностью влиять на клетки-предшественники белой, красной крови и мегакариоцитов; эритропоэтин (ЭПО), влияющий на клетки-предшественники эритроцитов и мегакариоцитов; тромбопоэтин, стимулирующий развитие мегакариоцитов; фактор роста стволовых клеток (ФРСК), способный стимулировать рост стволовых кровяных клеток, и ФЛТ-3 — лиганд, стимулирующий рост ранних предшественников в костном мозге и периферической крови [1, 28].

Широко используются в клинической практике Г-КСФ (нейпоген, граноцит и пегфилграстим), ГМ-КСФ (лейкомакс), ЭПО (рекормон, эпрекс). Применение КСФ способствует проведению полноценных режимов лечения цитостатиками: у больных значительно укорачивается период нейтропении, менее выражена тромбоцитопения и уменьшается количество инфекционных осложнений. Кроме того, становится возможным проведение более интенсивной ПХТ, так как применение КСФ позволяет уменьшить срок между курсами лечения [1].

К иммуномодуляторам природного происхождения относятся такие препараты, как деринат, эрбисол, экстракты растений. Деринат (натрия дезоксирибонуклеат), получаемый из молок осетровых рыб, помимо иммуномодулирующего, обладает противовоспалительными, регенерирующими и гемопоэтическими свойствами. Деринат активизирует процессы клеточного и гуморального иммунитета, повышает устойчивость к инфекциям, стимулирует гемопоэз, нормализует число лейкоцитов. Препарат эффективен при миелодепрессии, возникающей после проведения лучевой и ПХТ. Деринат также способствует регенерации слизистых оболочек полости рта, кишечника, влагалища и заживлению лучевых язв и некрозов кожи [33].

Близок к деринату иммуномодулятор и репарат эрбисол. Препарат представляет собой комплекс природных низкомолекулярных органических соединений негормонального происхождения, полученных из ткани куриных эмбрионов, содержит гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты. В качестве иммуномодулятора эр-

бисол нормализует показатели иммунного статуса: активирует Th1-хелперы и Т-киллеры и ингибирует активность Th2-хелперов и В-лимфоцитов, что способствует восстановлению специфического клеточного иммунитета. Препарат активирует также МФ и НК, индуцирует синтез эндогенных ИФ и ФНО. Это приводит к ингибированию как роста, так и метастазирования злокачественных опухолей [34].

Эрбисол применялся в комплексной терапии 147 больных с диагнозами: рак грудной железы, рак легких, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак прямой и ободочной кишки, рак печени и при метастатическом поражении печени. У больных, которым на фоне химиолучевого лечения вводился эрбисол, существенно улучшалась субъективная переносимость терапии. Отсутствовали такие реакции, как головная боль, рвота, вздутие и боль в животе, лихорадка, выпадение волос, то есть существенно снижалась выраженность вегетативного, диспепсического и болевого синдромов. Также улучшались функциональная активность печени и показатели гемограммы.

При исследовании иммунного статуса после комбинированной терапии у пациентов, которым не вводился эрбисол, отмечено снижение количества общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, НК, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов. В то же время у больных, которые на фоне комбинированной терапии получали эрбисол, большинство показателей иммунограммы приближалось к таковым у практически здоровых людей [35].

Таким образом, эрбисол как препарат сопровождения при лучевой и ПХТ значительно повышает эффективность лечения по двум направлениям. Во-первых, как репаратант, гепато- и иммунопротектор, защищает здоровые клетки и ткани от химического и лучевого повреждений, что позволяет применять более интенсивные схемы основного лечения. Во-вторых, как иммунокорректор, препарат способствует нормализации иммунного статуса больных после химио- и лучевой терапии до параметров, сопоставимых с параметрами иммунного статуса здоровых людей. Это позволяет мобилизовать защитные функции организма как во время специального лечения, так и в межкурсовые периоды, что способствует увеличению общей и безрецидивной продолжительности и улучшению качества жизни больных.

Экстракты растений (родиолы розовой, элеутерококка, корня женьшеня, подорожника), обладающие иммуномодулирующим действием, являются также и адаптогенами, повышающими общую устойчивость организма при физических, химических и эмоциональных нагрузках. Применение экстрактов растений в сочетании с цитостатиками позволяет уменьшить степень митотоксичности, способствует восстановлению кишечного эпителия. Существует ряд растительных препаратов, обладающих свойством стиму-

лировать рост и функционирование нормальных клеток и одновременно тормозить развитие клеток опухоли. К таким препаратам относятся прежде всего экстракты родиолы розовой, чистотела, омелы и пиона [36].

Накопленные данные позволяют считать целесообразным применение иммунокорректирующей терапии на разных этапах противоопухолевого лечения при соблюдении определенных критериев назначения иммуномодулирующих препаратов. Прежде всего наиболее обоснованным является использование иммуностропных препаратов после удаления первичной опухоли, даже при наличии метастазов, поскольку повышение противоопухолевой резистентности достигается при отсутствии в организме больного опухолевых клеток или наличии их в минимальном количестве [3, 30]. Иммунологические исследования показали, что в связи с особой сложностью функционирования иммунной системы при опухолевом росте большое значение имеет оценка исходного состояния иммунного статуса и его постоянный мониторинг в процессе лечения пациентов, а также необходимость максимально полного учета иммунологических параметров. Поскольку большинство иммуномодуляторов обладают хорошо изученными механизмами действия с преимущественным влиянием на то или иное звено иммунной системы, необходима оценка параметров иммунной системы в каждом конкретном случае с последующим назначением соответствующего препарата или их комбинаций [37].

В то же время возможности и цели проведения иммунотерапии у онкологических больных следует рассматривать с учетом этапа их лечения. В раннем послеоперационном периоде наиболее целесообразно применять средства, воздействующие на клетки системы мононуклеарных фагоцитов для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений. К таким препаратам относятся: полиоксидоний, галавит, липид, имунофан. Обосновано также применение тимических препаратов (тактивина, тималина), влияющих на пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, увеличивающих продукцию ИЛ-2 и его рецепцию чувствительными клетками. Во время лучевой и ПХТ предпочтение следует отдавать препаратам, способным предупредить развитие лейкопении и обладающим антитоксическим действием — полиоксидонию, глутоксиму, эрбисолу. Для коррекции осложнений, вызванных проведением лучевой терапии, предпочтительно назначать препараты, оказывающие антиоксидантное и репаративное действие: имунофан, полиоксидоний, деринат. После ПХТ назначают препараты, восстанавливающие эритро- и лейкопоз — КСФ, деринат. Универсальными препаратами сопровождения могут служить иммуномодуляторы с дополнительными свойствами (дезинтоксикационным, антиоксидантным), в отношении которых доказана возможность улучшения качества

жизни онкологических больных. Такими препаратами являются полиоксидоний, имунофан, глютоксим.

Таким образом, применение адекватной иммунокорректирующей терапии способствует предотвращению послеоперационных осложнений, устранению побочных эффектов химиолучевой терапии, в результате чего возможно выполнение полной программы лечения и улучшение качества жизни онкологических больных.

Следует еще раз подчеркнуть, что применение иммунотерапии у онкологических больных — серьезная и требующая взвешенного подхода к сво-

ему решению задача. Самым сложным вопросом является определение клинической целесообразности назначения иммунокорректирующего лечения и оценка его эффективности. Кроме того, выбор адекватных методов иммунокоррекции должен быть обоснован результатами иммунологического мониторинга в процессе лучевой и химиотерапии. Только при квалифицированном назначении в соответствии со строгими показаниями иммунотерапия может способствовать существенному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, улучшению качества жизни онкологических больных.

Л и т е р а т у р а

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой.— М., 2005.— 697 с.
2. Гриневич Ю. А. Иммунотерапия в противоопухолевом и противорецидивном лечении онкологических больных // Doctor.— 2003.— № 4.— С. 32–34.
3. Гриневич Ю. А. Неспецифическая активная иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных новообразований // Лікарська справа.— 1991.— № 5.— С. 8–11.
4. Diwanay S., Gautam M., Patwardhan B. Cytoprotection and immunomodulation in cancer therapy // Curr. Med. Chem. Anticancer.— 2004.— Vol. 4, № 6.— P. 479–490.
5. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология.— 2000.— № 1.— С. 9–16.
6. Nelson R. P., Ballow M. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors and antibodies // J. Allergy Clin. Immunol.— 2003.— Vol. 111.— P. 720–743.
7. Антипова С. В. Имунокоригуюча дія циклоферону та тимогену у хворих на рак тіла матки // Лікарська справа.— 2000.— № 7–8.— С. 100–104.
8. Касьяненко И. В., Пивнюк В. М., Зиневич А. К. Применение иммуномодуляторов при химиолучевом лечении больных раком легкого // Онкология.— 1999.— № 3.— С. 187–190.
9. Интерферон и тактивин в программе лечения неходжкинских лимфом у детей в периоде ремиссии / Л. А. Махонова, А. В. Киселев, Г. А. Гордина и др. // Вопр. онкологии.— 1995.— Т. 41, № 2.— С. 80–81.
10. Holcombe R. F., McLaren C. E., Milovanovic T. Immunomodulation with low dose levamisole in patient with colonic polyps // Cancer Detect. Prev.— 2006.— Vol. 30, № 1.— P. 94–98.
11. Манько В. М., Петров Р. В., Хаитов Р. М. Имуномодуляция: история, тенденция развития, современное состояние и перспективы // Иммунология.— 2002.— № 3.— С. 132–138.
12. Зинченко М. В. Применение ликопида и виферона в процессе лучевого лечения больных аденокарциномой эндометрия // Вопр. онкологии.— 2006.— Т. 4, № 52.— С. 183–186.
13. Лебедев В. В. Имунофан — синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология.— 1999.— № 1.— С. 25–30.
14. Имунофан — регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / В. В. Лебедев, Т. М. Шелепова, О. Г. Степанова и др.— М., 1998.— 199 с.
15. Применение отечественного препарата имунофана для коррекции гомеостаза у больных местнораспространенным опухолевым процессом / Р. И. Якубовская, А. В. Бойко, Е. Р. Немцова и др. // Росс. онкол. журн.— 1998.— № 6.— С. 36–42.
16. Полиоксидоний — препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, А. В. Некрасов и др. // Иммунология.— 2000.— № 5.— С. 19–23.
17. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // Иммунология.— 2005.— Т. 26, № 4.— С. 197.
18. Филатова Г. А., Попкова А. М., Гришина Т. И. Влияние иммуномодулятора полиоксидония на динамику показателей иммунного статуса у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне сахарного диабета 1-го и 2-го типов // Иммунология.— 2005.— Т. 26, № 4.— С. 205–208.
19. Применение иммуномодулятора полиоксидония в онкологии: Сб. статей.— М., 2005.— 56 с.
20. Монахов А. С., Анисимов В. В., Барчук А. С. Определение клинической и цитогенетической эффективности иммунотерапии полиоксидонием у больных с меланомой кожи // Иммунология.— 2005.— Т. 26, № 4.— С. 231–236.
21. Гордина Г. А., Короткова О. В., Киселев А. В. Имуномодулятор полиоксидоний в комплексном лечении детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса и лимфомой Ходжкина // Иммунология.— 2005.— Т. 26, № 4.— С. 229–230.
22. Тузанкина И. А., Кузнецова Ю. Н., Герасимова Н. М. Состояние иммунной системы пациенток с персистирующим и транзиторным вариантами течения латентной папилломавирусной инфекции шейки матки, обусловленной онкогенными типами вируса папилломы человека // Там же.— С. 221–225.
23. Влияние галавита на уровень хемиллюминесцентной

- активности мононуклеаров и гранулоцитов онкологических больных / В. Н. Петров, А. Ф. Цыба, М. А. Каплан и др. // *Международ. мед. журн.*— 2001.— № 5.— С. 417–420.
24. Исследование эффективности влияния галавита на рост и метастазирование карциномы Льюиса / А. Ф. Цыба, Л. В. Любина, В. М. Зяблицкий и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.*— 1999.— Т. 127, № 2.— С. 47–48.
25. Коробкова Л. И., Вельшер Л. З., Германов А. Б. Роль иммуномодулятора галавит в онкологической и хирургической практике // *Рос. биотерапевт. журн.*— 2004.— Т. 3, № 3.— С. 75–78.
26. Донцов В. И., Подколизин А. А. Галавит — новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом // *Ежегодн. национальн. геронтол. центра.*— 2001.— Вып. 4.— С. 70–80.
27. Краткий отчет о результатах проведенных исследований эффективности препарата глутоксим в качестве средства сопровождения противоопухолевой, противовирусной и антибактериальной терапии: Метод. рекомендации ЗАО «ВАМ — исследовательские лаборатории».— СПб., 1999.— 64 с.
28. Кадагидзе З. Г. Цитокины // *Практ. онкология.*— 2003.— Т. 4, № 3.— С. 131–139.
29. Philip P. A. Interleukin-2 (IL-2) in the treatment of malignant melanoma // *Exper. Opin Invest. Drugs.*— 1998.— Vol. 7, № 3.— P. 361–371.
30. Бережная Н. М., Городецкий Б. А. Интерлейкин-2 и злокачественные новообразования.— К.: Наукова думка, 1992.— 171 с.
31. Neutron or photon irradiation for prostate tumors: enhancement of cytokine therapy in a metastatic tumor model / G. G. Hillman, R. L. Maughan, D. J. Grignon et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2001.— Vol. 7, № 1.— P. 136–144.
32. Treatment of stage III–IV nasopharyngeal carcinomas by external beam irradiation and local low doses of IL-2 / J. J. Jacobs, G. J. Hordijk, I. M. Jurgeliemk-Schulz et al. // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2005.— Vol. 54, № 8.— P. 792–798.
33. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России / Под ред. Г. Л. Вышковского.— М., 2002.— Вып. 9.— 1504 с.
34. Изучение влияния препаратов класса эрбисол® на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных / Г. Н. Дранник, А. И. Курченко, В. Й. Фесенкова и др. // *Вісн. фармакол. та фармацевції.*— 2006.— № 7.— С. 37–40.
35. Віддалені результати застосування ербісолу в комплексному лікуванні злоякісних пухлин / С. О. Шалімов, О. В. Гладкий, О. М. Ніколаєнко та ін.: Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика.— К., 2002.— С. 768–779.
36. Яременко К. В., Пашицкий В. Г. Злокачественные опухоли. Лечение и лекарственная профилактика.— СПб., 2002.— 200 с.
37. Поповська Т. М., Прохач Н. Е., Мітряєва Н. А. Актуальність діагностики і корекції адаптаційних та імунних порушень у стандартах спеціалізованої допомоги онкологічним хворим // *Укр. мед. альманах.*— 2005.— Т. 8, № 3.— С. 76–79.

Поступила 08.09.2006