

© С.В. Зинченко, 2014
УДК 616-006.6-08:615.37

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Зинченко

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Казань

IMMUNOMODULATORS IN COMPLEX THERAPY OF ONCOLOGICAL PATIENTS (REVIEW OF THE LITERATURE)

S.V. Zinchenko

Kazan State Medical Academy, Kazan

Зинченко Сергей Викторович — доктор медицинских наук, ассистент кафедры хирургии
420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11, тел. (843) 519-27-40, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Zinchenko S.V. — MD, Assistant of the Surgery Department
11 Mushtari St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel. (843) 519-27-40, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Реферат. Представлены результаты анализа литературных данных применения иммуномодуляторов в комплексном лечении онкологических больных. Демонстрируется эффективность этого вида иммунотропных препаратов в реабилитации и лечении иммунных нарушений до, после и во время проведения специальных методов лечения онкологических больных (хирургическое, лучевая и химиотерапия).

Ключевые слова: иммунотерапия, иммуномодуляторы, химиолучевая терапия, онкология.

Abstract. The results of the analysis of literary data of immunomodulators in the complex treatment of cancer patients. Demonstrates the effectiveness of this form of immunotropic drugs in the rehabilitation and treatment of immune disorders before, after and during carrying out of special methods of Oncology patients' treatment (surgery, radiotherapy and chemotherapy).

Key words: immune therapy, immunomodulators, chemoradiotherapy, oncology.

Применение основных методов специального лечения онкологических больных: хирургического, лучевого и химиотерапевтического не вызывает никаких сомнений у специалистов. Выделение иммунотерапии в отдельный вид комплексной терапии рака на сегодняшний день остается дискуссионным. Однако эффективность этого системного метода воздействия на опухоль (особенно ряда локализаций: рак почки, меланома) абсолютно доказана и широко применяется во всем мире. Применение иммуномодуляторов при лечении онкологических больных в комплексе с рутинными методами воздействия остается мало изученным вопросом.

С целью повышения эффективности противоопухолевой терапии разрабатываются и применяются все более агрессивные схемы лучевого и химиотерапевтического лечения, что приводит к развитию выраженных функциональных и количественных на-

рушений в иммунной системе, которые реализуются 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 [1-3]. Поэтому на современном этапе особое внимание уделяется применению иммунокорректирующей терапии в процессе комплексного лечения пациентов [3, 4]. В то же время стандарты иммунокоррекции далеки от совершенства. Остаются открытыми вопросы: какие иммунотропные препараты наиболее целесообразно применять в сочетании с комплексным лечением онкологических заболеваний, и каковы критерии назначения этих препаратов [3].

На сегодняшний день иммунотропные препараты принято делить на три большие группы: иммуномодуляторы (иммунокорректоры), иммуностимуляторы,

иммунодепрессанты. В комплексной терапии онкологических больных чаще всего применяют иммуномодуляторы — лекарственные средства, которые в терапевтических дозах действуют преимущественно на измененные показатели, нормализуя основные функции иммунной системы [5, 3].

В нашем обзоре мы хотим акцентировать внимание на основных свойствах и различиях современных иммуностропных препаратов, а также обобщить опыт применения этих лекарств у онкологических больных.

В соответствии с рядом существующих классификаций [1, 5, 6] выделяют следующие группы иммуномодуляторов:

- препараты микробного происхождения (рибомунил, имудон, нуклеинат натрия и др.);
- пептидные препараты (тактивин, тималин, миелипид и др.);
- синтетические препараты (ликопид, имунофан, полиоксидоний, левамизол, галавит, циклоферон и др.);
- препараты на их основе цитокинов (интерфероны (ИФ), интерлейкины (ИЛ), колониестимулирующие факторы (КСФ));
- препараты на основе природных факторов (биобран, деринат, эрбисол, экстракты растений).

Основной особенностью 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), колониестимулирующие факторы (КСФ) и др., что приводит к повышению противоопухолевой резистентности организма [5].

К настоящему времени накоплен достаточно 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, обладают свойством индуцировать выработку в организме веществ с тимоноподобной активностью, ИФ и ФНО. Препараты тимуса 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 всеми исследователями отмечается 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 3 подгруппы:

- ранее синтезированные лекарственные средства различных групп, дополнительно обладающие иммуностропными свойствами (левамизол, диуцифон);
- аналоги препаратов микробного или животного происхождения (тимоген, ликопид, имунофан);
- полученные в результате направленного химического синтеза и не имеющие природных аналогов (полиоксидоний, галавит).

Препараты первой подгруппы левамизол и диуцифон обладают корригирующим воздействием на Т-систему иммунитета. Левамизол также является индуктором ИЛ-2 и обладает способностью стимулировать систему НК-клеток. При этом отмечается усиление противоопухолевого эффекта при использовании комбинации 5-фторурацила и левамизола у больных колоректальным раком [10].

Относящийся ко второй подгруппе ликопид является синтетическим аналогом мурамилтрипептида, минимального компонента клеточной стенки всех бактерий. Этот препарат в низких 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, следствием чего является усиление антителообразования и реакций клеточного иммунитета [11, 3].

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 обстоятельство имеет исключительное значение при иммунокоррекции у онкологических пациентов. Действие имунофана начинается через 2-3 часа после введения (быстрая фаза) и продолжается до 4 месяцев (промежуточная и медленная фаза). Во время быстрой фазы, продолжительность которой составляет 2-3 суток, 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 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. За время промежуточной (средней) фазы, которая начинается через 2-3 суток и длится 7-10 суток, происходит усиление реакции фагоцитоза. Медленная фаза действия препарата начинается с 7-10 суток после введения и длится до 4 месяцев, и заключается в нормализации основных показателей клеточного и гуморального иммунитета: восстановления иммунорегуляторного индекса, увеличения 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 включался в качестве основного терапевтического агента в схему иммунокорректирующего лечения у 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 стадии выявлено, что терапевтическое действие имунофана реализуется в существенной положительной динамике показателей гомеостаза, особенно его иммунного звена [3].

Препаратом нового поколения синтетических иммуномодуляторов, полученного в результате направленного химического синтеза, является полиоксидоний [16]. Это физиологически активное высокомолекулярное соединение, обладающее выраженной иммуностропной активностью. Иммуномодулирующее действие полиоксидония связано с его преимущественным воздействием на нейтрофилы, моноциты/макрофаги, естественные киллеры и опосредованно — на В- и Т-лимфоциты. Следствием этого является активация поглотительной и бактерицидной способностей фагоцитов; усиление функции NK; стимуляция синтеза моноцитами и лимфоцитами ряда цитокинов, повышающих продукцию В-лимфоцитами антител и функциональную активность Т-клеток. Помимо иммуномодулирующего влияния полиоксидоний оказывает выраженное детоксицирующее, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действия [17].

В настоящее время накоплен большой клинический опыт по использованию 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 [21, 3].

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

К перспективным для онкологии иммуномодуляторам относится также синтетическое лекарственное средство галавит, представляющее собой производное аминокеталгидрозида. 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, противоинфекционную защиту. Одновременно восстанавливается антиген-представляющая функция МФ, активизируются процессы репарации поврежденных тканей, купируются клинические симптомы интоксикации, восстанавливается адекватное функционирование иммунной системы [22].

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 [23].

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 натуральных киллеров 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 констатирована 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, оперированные на фоне галавита, 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 [24].

Препарат галавит использовался также на фоне ПХТ по схеме CAF у 65 больных диссеминированным раком грудной железы. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что применение галавита привело к улучшению иммунного статуса пациентов, что уменьшило частоту инфекционных осложнений и повысило качество жизни больных [25].

Представителем нового класса синтетических иммуномодуляторов — тиопоэтинов является глутоксим. Глутоксим стимулирует пролиферацию и способствует дифференцировке нормальных клеток, активизирует 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 редокс-чувствительной 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 [26].

К группе химически чистых иммуномодуляторов относят также индукторы эндогенного ИФ (цикло-

ферон, 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 γ , 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 применяется как с целью иммуномодуляции после курсов лучевой и химиотерапии, так и с целью подавления пролиферации на фоне основных методов лечения онкологических больных [7].

Наиболее значимое место в современной онкологии занимают цитокины — биологически активные вещества пептидной природы. Основными функциями цитокинов являются: регуляция гемопоэза, иммунного ответа и воспалительных процессов, участие в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе, эмбриогенезе. В онкологии наиболее широкое применение нашли 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, реальдирон, лаферон) эффективен при лечении больных раком почки, волосатоклеточным лейкозом, хроническим миелолейкозом, фолликулярной лимфомой. С 1995 года ИФ α стал основным препаратом выбора в адьювантной терапии больных меланобластомой, потеснив химиопрепараты за счет большей эффективности — 37% пятилетней выживаемости против 27% [3].

Обнадёживающими являются результаты использования ИЛ, в частности ИЛ-2 (ронколейкин). К настоящему времени свыше 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 метастатическом раке почки и меланоме [1, 3].

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 [3]. 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 [4, 6].

Цитокины, способные стимулировать рост и дифференцировку клеток — предшественников гемопоэза, получили название колониестимулирующих факторов (КСФ). КСФ не обладают противоопухолевыми свойствами, но они необходимы для прогрессии от полипотентной стволовой клетки до зрелых дифференцированных клеток крови, и обладают способностью влиять 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 кроветворных клеток и ФЛТ-3 — лиганд, стимулирующий рост ранних предшественников в костном мозге и периферической крови [1, 26].

Сегодня в клинической практике широко используются 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, возможно проведение более интенсивной ПХТ, т.к. применение КСФ позволяет уменьшить срок между курсами лечения [1].

К иммуномодуляторам природного происхождения относятся такие препараты, как деринат, эрбисол,

экстракты растений, биобран (BioBran). Деринат (натрия дезоксирибонуклеат), получаемый из молок осетровых рыб, помимо иммуномодулирующего, обладает противовоспалительными, регенерирующими и гемопэтическими свойствами. Деринат активирует 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 [26].

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, эрбисол 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 [3].

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 переносимости терапии. При исследовании иммунного статуса после комбинированной терапии у пациентов, которым не вводился эрбисол отмечено снижение количества общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, НК, повышение уровня ЦИК. В то же время у больных, которым на фоне комплексной терапии применялся эрбисол, большинство показателей иммунограммы приближалось к значениям практически здоровых людей [3].

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 миелотоксичности, способствует восстановлению кишечного эпителия. Существует ряд растительных препаратов, которые обладают свойством стимулировать рост и функционирование нормальных клеток и одновременно тормозить развитие клеток опухоли. К таким препаратам относятся, прежде всего, экстракты родиолы розовой, чистотела, омелы и пиона [26].

Новым перспективным препаратом, обладающим мощными иммуномодулирующими свойствами, является биобран. Биобран производится из растворимого в воде пищевого волокна гемицеллюлозы В, добываемого из экстракта рисовых отрубей. Гемицеллюлоза В рисовых отрубей содержит арабиноксилан — основной ингредиент препарата, состоящий из сахаров ксилозы и арабинозы. Биобран получается при обработке гемицеллюлозы В энзимами мицелия гриба шиитаке. Особенностью этого иммуномодулятора является то, что его структура исходит из структуры пищевого волокна, и в то же время полисахариды обладают низкой молекулярной массой, что необходимо для его всасывания в кишечнике.

Арабиноксилан прежде всего стимулирует активность НК-клетки (за несколько недель способен активировать НК-клетки на 300%), а также способствует увеличению их числа. Кроме того, препарат активирует Т- и В-клетки на 200 и 150% соответственно. Одна НК-клетка может инактивировать более 27 атипичных клеток за период своей жизни [27].

Основным показанием для применения биобрана является натуропатическое лечение больных с метастазирующими опухолями, прошедших специальное лечение. Учитывая, что при приеме биобрана происходит активация НК-клеток, способных уничтожить клетки рака в соотношении 1:1, важно предварительно уменьшить опухолевую нагрузку при помощи хирургии, химиотерапии и/или лучевой терапии. Противопуховая активность препарата в составе комплексной терапии многократно доказана в исследованиях зарубежных авторов [27, 28]. Основной особенностью этого уникального препарата является тот факт, что его применение возможно в любые фазы специального лечения, что не требует проведения сложных и дорогостоящих исследований нарушения иммунитета. Биобран сопоставимо с другими известными иммуномодуляторами снижает негативные влияния химиолучевой терапии, при этом обладает собственной достаточно значи-

тельной противоопухолевой активностью. В исследованиях с длительным применением препарата было показано увеличение безрецидивного периода, сопоставимого с применением цитокинов [27-29].

Резюмируя изложенное выше, можно сказать, что иммунокоррекция в лечении больных раком является неотъемлемой и значимой частью комплексной терапии и реабилитации онкологических пациентов, требующей знаний и умений от врачей-онкологов.

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, 29]. 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, 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 [3].

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, имунофан, биобран. Обосновано также применение тимических препаратов (тактивин, тималин), влияющих на пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, усиления продукции ИЛ-2 и его рецепции чувствительными клетками.

Во время лучевой и ПХТ предпочтение следует отдавать препаратам, способным предупреждать развитие лейкопении и обладающим антиоксидантным действием — биобрану, полиоксидонию, эрбисолу. Для коррекции осложнений, вызванных проведением лучевой терапии, предпочтительно назначать препараты, обладающие антиоксидантным и репаративным действиями: имунофан, полиоксидоний, деринат. По-

сле ПХТ назначают препараты, восстанавливающие эритро- и лейкопоз — КСФ, деринат, биобран. Универсальными препаратами сопровождения могут служить иммуномодуляторы с дополнительными свойствами (дезинтоксикационным, антиоксидантным) в отношении которых доказана возможность улучшения качества жизни онкологических больных. Такими препаратами являются биобран, полиоксидоний, имунофан, глутоксим.

Таким образом, применение адекватной иммунокорректирующей терапии способствует предотвращению послеоперационных осложнений, устранению побочных эффектов химиолучевой терапии, в результате чего возможно выполнение полной программы лечения и реабилитации онкологических больных. Выбор адекватных методов иммунокоррекции должен быть обоснован результатами иммунологического мониторинга в процессе лучевой и химиотерапии. Только при квалифицированном назначении, строгим показаниям иммунотерапия может способствовать существенному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, улучшению качества жизни онкологических пациентов.

Литература

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 2012. — 697 с.
2. Прохач Н.Э. Современный опыт и перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических больных / Н.Э. Прохач, П.П. Сорочан, И.А. Громакова // Международный медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 86—93.
3. Гриневич Ю.А. Иммуноterapia в противоопухолевом и противорецидивном лечении онкологических больных / Ю.А. Гриневич // Doctor. — 2003. — № 4. — С. 32—34.
4. Diwanay S., Gautam M., Patwardhan B. Cytoprotection and immynomodulation in cancer therapy / S. Diwanay, M. Gautam, B. Patwardhan // Curr. Med. Chem. Anticancer. — 2004. — Vol. 4, № 6. — P. 479—490.
5. Хаитов Р.М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 9—16.
6. Nelson R.P. Immynomodulation and immynotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors and antibodies / R.P. Nelson, M. Ballow // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111, Suppl. — P. 720—743.

7. Касьяненко И.В. Применение иммуномодуляторов при химиолучевом лечении больных раком легкого / И.В. Касьяненко, В.М. Пивнюк, А.К. Зиневич // Онкология. — 1999. — № 3. — С. 187—190.
8. 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.
9. Holcombe R.F. Immunomodulation with low dose levamisole in patient with colonic polyps / R.F. Holcombe, C.E. McLaren, T. Milovanovic // Cancer Detect. Prev. — 2006. — Vol. 30, № 1. — P. 94—98.
10. Манько В.М. Иммуномодуляция: история, тенденция развития, современное состояние и перспективы / В.М. Манько, Р.В. Петров, Р.М. Хаитов // Иммунология. — 2002. — № 3. — С. 132—138.
11. Лебедев В.В. Имунофан — синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения / В.В. Лебедев // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 25—30.
12. Имунофан — регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / В.В. Лебедев, Т.М. Шелепова, О.Г. Степанова и др. // Иммунология. — М., 1998. — 199 с.
13. 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.
14. 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.
15. Хаитов Р.М. Современные представления о механизме действия полиоксидония / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 2005. — Т. 26, № 4. — С. 197.
16. Филатова Г.А. Влияние иммуномодулятора полиоксидония на динамику показателей иммунного статуса у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне сахарного диабета 1-го и 2-го типов / Г.А. Филатова, А.М. Попкова, Т.И. Гришина // Иммунология. — 2005. — Т. 26, № 4. — С. 205—208.
17. Коробкова Л.И. Роль иммуномодулятора галавит в онкологической и хирургической практике / Л.И. Коробкова, Л.З. Вельшер, А.Б. Германов // Росс. биотерапевт. журн. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 75—78.
18. 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.
19. Кадагидзе З.Г. Цитокины / З.Г. Кадагидзе // Практик. онкология. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 131—139.
20. Philip P.A. Interleukin-2 (IL-2) in the treatment of malignant melanoma / P.A. Philip // Exper. OpinInvesting Drugs. — 1998. — Vol. 7, № 3. — P. 361—371.
21. Бережная Н.М. Интерлейкин-2 и злокачественные новообразования / Н.М. Бережная, Б.А. Городецкий. — Киев: Наукова думка, 1992. — 171 с.
22. Neutron or photon irradiation for prostate tumors: enhancement of cytokine therapy in a metastatic tumor model / Hillman G.G., Maughan R.L., Grignon D.J. et al. // Clin. Cancer Res. — 2001. — Vol. 7, № 1. — P. 136—144.
23. 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. Jurgentliemk-Schulz et al. // Cancer Immunol. Immunother. — 2005. — Vol. 54, № 8. — P. 792—798.
24. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России / Под ред. Г.Л. Вышковского. — М., 2002. — Вып. 9. — 1504 с.
25. Яременко К.В. Злокачественные опухоли. Лечение и лекарственная профилактика / К.В. Яременко, В.Г. Пашинский. — СПб, 2002. — 200 с.
26. Suppressive Effect of Modified Arabinoxylan from Rice Bran (MGN-3) on D-Galactosamin-Induced IL-18 Expression and Hepatitis in Rats / S. Zheng, H. Sanada, H. Dohi, S. Hirai, Y. Egashira // JSBA. — 2012. — Vol. 76, № 5. — P. 942—946.
27. Ghoneum M. Synergetic apoptotic effect of Arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran) Curcumin (Turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 in vitro / M. Ghoneum, S. Gollapudi // Neoplasma. — 2011. — Vol. 58, № 2.
28. Ghoneum M. Activation of Human Monocyte-Derived Cells In Vitro by the Biological Response Modifier Arabinoxylan Rice Bran (MGN-3/BioBran) Curcumin (Turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 in vitro / M. Ghoneum, S. Agraval // J. of Imm. And. Pharma. — 2011. — Vol. 24, № 4. — P. 941—948.