

УДК: 616-006.04+616.9-085.37+616.69 (575.2) (04)

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Тарасенко – аспирантка,
З.К. Мамаджанов – врач НЦО

There is intensive and strong growth of illness and death from breast cancer now days in Kyrgyzstan. Breast cancer is a systematic illness from beginning. These findings make a case for further research in immune therapy for breast cancer with due consideration of pathogenesis features of tumor disease.

Рак молочной железы (РМЖ) во всём мире является наиболее распространенным видом злокачественных опухолей у женщин и, пожалуй, вызывает наибольшие опасения [1, 2]. Мировая статистика распространения РМЖ удручающая: ежегодно выявляется около 1 миллиона случаев этого недуга. А к 2010 г. их число будет составлять до полутора миллионов [3]. РМЖ возникает в любом возрасте, но чаще в возрасте от 45 до 65 лет. В 2000 г. в России заболели 44 800 женщин, умерли 21 994, причём показатели заболеваемости и смертности имеют тенденцию к росту. В 2002 г. заболеваемость в России составляла 35,9, в Казахстане – 27,2, в Узбекистане – 16,9 случаев на 100 тыс. населения [3, 4]. Данная тенденция не обошла стороной и Кыргызстан, где заболеваемость в 2002 г. составляла 7,9 случаев на 100 тыс. населения, смертность – 4,3 случая на 100 тыс. населения. А в 2003 г. в Кыргызстане заболеваемость РМЖ была зарегистрирована на уровне 9,0 случаев, смертность – 4,4 случая на 100 тыс. населения [1].

Лечение РМЖ до сих пор представляет собой сложную и во многом не решённую проблему. В настоящее время при РМЖ используют комплексное и комбинированное лечение, включающее в себя хирургический метод, химио-гормонотерапию, лучевое воздействие. Все перечисленные методы лечения обладают выраженным токсическим действием, влияющим на работу систем ответственных за состояние иммунной системы. Ещё в 70-х годах XX в. было доказано, что одной из причин безуспешной терапии больных РМЖ

является угнетение уже на ранних стадиях иммунокомпетентной системы организма [5]. В то же время наличие дефектности в иммунной защите способствует развитию опухолевого процесса. Таким образом, одним из возможных методов повышения эффективности лечения РМЖ может стать применение иммунотерапии, которая в последние годы все решительнее заявляет о себе [5, 6].

В настоящее время свыше 40 препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, разрешены к применению в России и СНГ: это в основном цитокины, препараты тимуса и синтетические препараты. Большинство иммуномодуляторов обладает хорошо изученным механизмом действия с преимущественным влиянием на то или иное звено иммунной системы, хотя, в зависимости от различных условий, препарат может оказывать влияние и на другие ее компоненты.

В 80-х годах XX в. широко проводились исследования о влиянии преднизолона, декариса, Т-активина, интерферона, левамизола, лейкоцитарного альфа-интерферона, индометацина и других препаратов на иммунную систему при РМЖ. Исследования о применении усовершенствованных препаратов активной неспецифической иммунотерапии актуальны и сегодня. Таким препаратом является биполан. О его влиянии на иммунологические показатели больных РМЖ судили по значениям Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов А, G, М, количеству лейкоцитов, содержанию комплемента и циркулярных иммунных комплексов. Одновременно был отмечен

значительный стимулирующий эффект биполана на продуцирование В-лимфоцитов [7].

Обычно иммуномодуляторы не проявляют прямого противоопухолевого и антиметастатического действия. Однако при доклиническом исследовании нового иммуномодулятора (зарегистрирован в 1997 г. под названием Галавит), представляющего собой натриевую соль аминофталазина, была замечена его способность не только усиливать противоопухолевый иммунитет путем повышения и/или восстановления эффекторного механизма, опосредованного через презентативную функцию макрофагов, регуляцию синтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-2 (ИЛ-2), естественных киллеров (НК-клеток) и др., но и модифицировать другие биологические аспекты взаимоотношений организма-носителя и опухоли. Галавит воздействует на иммунную систему опосредованно, через макрофаги.

Разработанный в России препарат намивит является смесью нуклеотидов и нуклеозидов. Проведенные экспериментальные данные показали, что препарат оказывает иммуномодулирующее действие на гуморальный и клеточный иммунитет, а также на систему естественной резистентности организма в плане комбинированного и комплексного лечения у больных РМЖ (I – III б стадии). Применение намивита у больных РМЖ в процессе хирургического, комбинированного и комплексного лечения показало его благоприятное влияние на более быструю нормализацию биохимических показателей и периферической крови. На этом фоне отмечалось более благоприятное течение специфического процесса в молочной железе у больных раком [8].

Сегодня большое внимание уделяется совершенствованию методов активной специфической иммунотерапии. Достоверно доказан положительный эффект воздействия глутаксима при лечении больных РМЖ, что позволяет рекомендовать его как эффективное средство сопровождения химиотерапии РМЖ и как системный цитопротектор, существенно повышающий качество жизни пациентов [9].

Первый в мире препарат, специфически воздействующий на систему HER2 и применяемый для лечения HER2-позитивных больных РМЖ с метастазами – герцептин. Гиперэкспрессия рецептора HER2 ассоциирована с неблагоприятным клиническим исходом и отмечается в 20–30% случаев РМЖ [6, 10]. После получения благоприятных результатов токсикологических и

фармакокинетических доклинических исследований герцептина, стало возможным проведение клинических испытаний эффективности и безопасности в небольших группах больных РМЖ.

Кроме исследований эффективности применения активной иммунотерапии, большой интерес представляют разработки о пассивной иммунотерапии. Экстракт элеутерококка (природный биологический адаптоген), по данным некоторых исследователей, назначался в дозе от 0,01 до 1 мг/мл, в зависимости от индивидуальной чувствительности к препарату, в среднем по 2 мл параллельно ежедневно, в течение курса основного лечения. Введение элеутерококка способствовало включению механизмов адаптации при нарушениях гемопоэза. Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов выявлял достоверное повышение Т-хелперов и снижение Т-супрессоров, что приводило к нормализации соотношений в группе больных, получавших элеутерококк. Кроме того, было подтверждено антиоксидантное действие препарата при химиотерапевтическом лечении [9].

По материалам работ И.Н. Павлова (Саратов, 2004), при применении биологической активной добавки (БАД) (“Фитоселен” в комбинации с “Витабаланс 2000”) на фоне введения химиопрепаратов, общее содержание лимфоцитов уменьшалось на 21,8% при II стадии заболевания РМЖ и на 20% при III стадии заболевания (процент вычисляли от исходного содержания лимфоцитов). А без иммуномодулирующей терапии число лимфоцитов уменьшалось на 37% при II стадии и на 28% при III стадиях. Без применения БАД число Т-лимфоцитов уменьшалось примерно на 40% от исходного. При введении в комплексную терапию БАД у больных со II стадией число Т-лимфоцитов почти не изменялось. При III стадии РМЖ число Т-лимфоцитов увеличивалось на 30%. Без БАД число В-лимфоцитов уменьшалось на 28% при II стадии и на 16% при III стадии заболевания. А при применении БАД у больных со II стадией число В-лимфоцитов увеличивалось на 57%, а при III стадии всего на 8%. При совместном анализе данных по изменению числа Т- и В-лимфоцитов было установлено, что БАД в группе пациенток с локальным процессом больше влияют на гуморальное звено иммунитета, а в группе пациенток с локорегионарной стадией заболевания – на клеточное. Было выяснено, что БАД сдерживают угнетение лейкопоэза, вызываемого применением комплексной терапии при РМЖ [11].

Подводя итог вышесказанному, можно говорить о том, что применение иммуностимули-

рующих препаратов является методом, предназначенным не для специфической противоопухолевой терапии, а вспомогательным компонентом лечения для улучшения качества жизни онкологических больных и лучшей переносимости химио- и радиотерапии. Критериями для выбора иммунотерапии, помимо вида опухоли, должен быть как характер лечебного воздействия (что в отношении иммунной системы почти всегда служит ятрогенным, иммунодепрессивным воздействием), так и особенности фармакологических эффектов отдельных иммуноактивных препаратов. Например, в раннем послеоперационном периоде предпочтение следует отдавать иммуномодуляторам, повышающим функциональную активность макрофагов – Полиоксидонию, Лейкинферону, Галавиту, Миелопиду, Ликопиду, а также Имунофану и Ронколейкину. Во время химиотерапии – препаратам, способным предупреждать развитие лейкопении и обладающим антиоксидантным действием, – Глутоксиму, Беталейкину, Полиоксидонию, Деринату, Полидану. После химиотерапии – препаратам, восстанавливающим лейкоцитоз, – колониестимулирующим факторам (Нейпогену, Граноциту, Лейкомаксу), Деринату, Дезоксинату, Полидану, Глутоксиму, Ликопиду, Галавиту. Для коррекции осложнений, вызванных облучением, предпочтительно назначать препараты, обладающие антиоксидантным действием, – Имунофан, Полиоксидоний, Глутоксим. Для пожизненной коррекции иммунитета у больных РМЖ III–IV стадии – препаратам, безопасным в применении при широком спектре иммуномодулирующей активности, – Полиоксидонию, Глутоксиму, Лейкинферону, Имунофану.

В заключение следует отметить, что данные предположения во многом носят умозрительный характер. До тех пор пока не будет предприняты попытки разработки стандартов иммунологического сопровождения онкологических больных, иммунотерапия в онкологии будет основываться на субъективных данных: знании, опыте и интуиции практического врача-иммунолога, онколога или хирурга.

Литература

1. *Абдылдаев Д.К., Буюкьянов С.И., Мамаджанов З.К.* Рак молочной железы в Кыргызской Республике // Актуальные проблемы клинической онкологии: Сб. научн. тр. – Бишкек, 2004. – С. 174–180.
2. *Генс Г.П., Коробкова Л.И., Гришина Т.И. и др.* Иммуномодуляторы в современной биотерапии рака (на примере препарата галавит) // Актуальные вопросы современной онкологии: Сб. научн. тр. – Кафедра онкологии МГМСУ. – М., 2000. – С. 72–79.
3. *Заридзе Д.Г., Мень Т.Х.* Приоритетные направления противораковой борьбы в России // Российский онкологический журнал. – 2001. – №5. – С. 501–507.
4. *Летягин В.П., Тупицын Н.Н., Артамонова Е.В.* Лечение ранних форм рака молочной железы // VII Российская онкологическая конференция: Сб. научн. тр. – М., 2003. – С. 46–52.
5. *Кадагидзе З.Г.* Иммуномодуляторы в онкологии // V Российская онкологическая конференция: Сб. научн. тр. – М., 2001. – С. 36–43.
6. *Barnea E., Beer I., Patoka R. et al.* Analysis of endogenous peptides bound by soluble MHC class I molecules: a novel approach for identifying tumor-specific antigens. The Smoler Protein Center, Department of Biology, Technion, Haifa, Israel // Eur J. Immunol. – 2002, Jan. – №1. – P. 213–222.
7. *Демьянова Н.И.* Влияние биполана на некоторые иммунные показатели онкологических больных: Дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13. – Керчь, 2001. – С. 121–123 с.
8. *Демидов В.П., Джубалиева С.К.* Отчет о клинических испытаниях нового иммуномодулирующего препарата “Намивит” при комбинированном, комплексном лечении больных раком молочной железы, проведенных в МНИОИ им. П.А. Герцена // Актуальные проблемы ранней диагностики, профилактики и лечения рака молочной железы: Сб. научн. тр. – М., 2001. – С. 43–48.
9. *Попович А.М.* Иммунотерапия в онкологии: справочник по иммунотерапии для практического врача. – СПб: Диалог, 2002. – С. 335–352.
10. *Immunogenicity and immune response in breast cancer.* Carasevici E. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania. Roum Arch Microbiol Immunol. – 2001, Oct. Dec. – P. 285–296.
11. *Павлов И.Н.* БАД для больных раком молочной железы. – Саратов. – 18.06.2004. – Электронный журнал “Биологически активные добавки”. – URL: <http://www.dobavki.com/rakmol.htm>
12. *Байерсдорф Д.Ф.* Лечение и профилактика рака: комплексный подход: Традиционные, биологические и поддерживающие методы в современной онкологии / Пер. с нем. Я.Н. Цев. – М.: Интерэксперт АОЗТ, 2000. – С. 6–8 с.