

## СУПРОВІДНА ІМУНОТЕРАПІЯ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Канд. мед. наук Н. Е. ПРОХАЧ, канд. мед. наук П. П. СОРОЧАН, М. В. ПОЛОЗОВА,  
канд. біол. наук І. А. ГРОМАКОВА, канд. біол. наук О. В. КУЗЬМЕНКО

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва НАМН України», Харків, Україна

**Проведено аналіз та узагальнення існуючих даних щодо застосування супровідної імунотерапії при протипухлинному лікуванні онкологічних хворих. Супровідна імунотерапія дає можливість нормалізувати стан імунної системи пацієнта та пом'якшити побічні ефекти протипухлинного лікування, що дає змогу виконати повну програму лікування без переривань та поліпшити якість життя пацієнтів.**

*Ключові слова:* імунотерапія, імуномодулятори, якість життя, онкологічні хворі.

Основними методами лікування злоякісних новоутворень є хірургічне втручання, променева терапія (ПТ), поліхіміотерапія (ПХТ) та протипухлинна імунотерапія, яка успішно застосовується останніми роками. З метою підвищення ефективності протипухлинного лікування використовують все більш агресивні методи терапії, які спричиняють тяжкі побічні ефекти, включаючи імунні порушення, що суттєво послаблюють протипухлинний та протиінфекційний захист організму. Це перешкоджає проведенню основного лікування в повному обсязі та знижує якість життя (ЯЖ) пацієнтів. Відновлення й збереження ЯЖ хворого завжди було і залишається однією з головних цілей клінічної онкології. Отже, треба мати чітку тактику супровідної терапії, яка дасть змогу провести повний курс основного лікування та поліпшити якість і тривалість життя хворого. Супровідна терапія в різних обсягах і варіантах зазвичай потрібна більшості онкологічних пацієнтів під час та після проведення протипухлинного лікування.

Зміни з боку імунної системи можуть спостерігатися вже при початкових стадіях пухлинного процесу, а проведення ПТ та ПХТ призводить до істотного зниження кількості імунокомпетентних клітин та погіршення їх функціональних характеристик [1]. Це потребує застосування імуномодуляторів (ІМ) як реабілітаційного засобу, що дає змогу відновити роботу імунної системи, запобігає приєднанню інфекційних захворювань, скорочує й полегшує відновний період після специфічного лікування і, таким чином, покращує ЯЖ хворого. Однак стандарти супровідної імунотерапії у комплексному лікуванні онкологічних хворих до теперішнього часу не розроблено. Відкритими залишаються питання: на яких етапах лікування та які саме ІМ доцільно застосовувати пацієнтам. В цьому огляді ми зупинимось на основних властивостях найчастіше вживаних ІМ і узагальнимо досвід їх використання в комплексному лікуванні онкологічних хворих.

У роботі проаналізовано дані із повнотекстових версій статей, відібраних за результатами інформаційного пошуку в базах даних Pubmed, Cochrane Library, ScienceDirect та електронних ресурсах

Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського, а також за перехресними посиланнями в інших публікаціях. Глибина пошуку становила 30 років, тобто від 1991 до 2021 р. включно.

Відомо, що до найбільш перспективних ІМ відносять такі, що здатні в терапевтичних дозах відновлювати ефективний імунний захист. Згідно з існуючими класифікаціями за походженням виділяють сім основних груп ІМ [2]:

1) препарати мікробного походження: природні («Рибомуніл», «Бронхомунал», «Ліастен») і напівсинтетичні («Лікопід», «Ліастен»);

2) природні та синтетичні препарати тимусу («Тималін», «Тактивін», «Імунофан»);

3) природні та синтетичні кістковомозкові препарати («Мієлопід»);

4) хімічно чисті: низько- і високомолекулярні сполуки (поліоксидоній, «Галавіт», «Циклоферон», «Імуномакс», «Глутоксим», «Оверин»);

5) цитокіни: інтерферони («Лаферон», «Альфа-рекін», «Інгарон»), інтерлейкіни («Ронколейкін», «Беталейкін»), фактор некрозу пухлини (ФНП) («Рефнот»), колонієстимулюючі чинники («Молграмостим», «Грастим», «Зарсіо»);

6) нуклеїнові кислоти: природні та синтетичні (нуклеїнат натрію, «Нуклекс», «Деринат»);

7) препарати на основі природних факторів («Ербісол», «Імунал»).

На теперішній час лише деякі із цих препаратів використовують у лікуванні онкологічних хворих. Так, у групі препаратів мікробного походження заслуговують на увагу імунотропні сполуки на основі пептидогліколідів клітинної оболонки бактеріальних клітин, зокрема сполуки мураміддипептидного ряду. Мураміддипептид (МДП) має здатність посилювати антиінфекційну резистентність, протипухлинний імунітет, активувати імунокомпетентні клітини та стимулювати вироблення антитілостворюючих клітин [3, 4]. Деякі похідні МДП вже знайшли клінічне застосування, інші проходять клінічні випробування. На вітчизняному ринку фармпрепаратів дозвол на медичне застосування мають такі препарати, як «Ромуртид», «Міфамуртид» (Японія), «Мурабутид» (Австралія), «Лікопід» (Росія) і «Ліастен».

Препарат «Ромуртид» являє собою МДП, до якого через амінокислоту лізин приєднано стеаринову кислоту. Основне призначення «Ромуртиду» – відновлення лейкопоезу після ПТ та ПХТ в онкологічних хворих. «Міфамуртид», синтетичний аналог МДП, успішно використовується в лікуванні сарком [5, 6].

Сучасний ІМ мікробного походження III покоління «Лікопід» має достатню доказову базу щодо його ефективності та більш ніж 20-річний досвід успішного клінічного застосування [7]. Для препарату, який застосовується з метою імуномодуляції, дуже важливо визначити хімічну структуру активного центру, рецептор клітин імунної системи, з яким зв'язується активний центр, і сигнальний шлях, який запускається при зв'язуванні лікарського засобу з рецептором клітин імунної системи [8]. У препараті «Лікопід» детально охарактеризовано хімічну структуру, добре описано цитозольний NOD2-рецептор, з яким засіб зв'язується при потрапленні в організм. Цей рецептор присутній не тільки у клітинах імунної системи, але й в епітеліальних клітинах слизових оболонок, які мають властивості клітин вродженого імунітету [9].

Прийом цього препарату в низьких дозах підсилює поглинання й руйнування мікробних і пухлинних клітин фагоцитами *in vitro*, стимулює синтез інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) і ФНП. У свою чергу, ІЛ-1 і ФНП активують В- і Т-лімфоцити, наслідком чого є посилення антитілоутворення і реакцій клітинного імунітету [10]. Експериментально доведено, що цей препарат є лікарським засобом, який сприяє стимуляції лейкопоезу. Щоденне введення «Лікопиду» тваринам в дозі 100 мкг протягом 8 дн достовірно збільшує як загальну кількість лейкоцитів, так і нейтрофілів на 6–7-му добу після опромінення. Крім того, «Лікопід» має протипухлинну активність та виявляє синергізм із протипухлинними агентами та іншими ІМ. В експериментальних дослідженнях на моделях перещеплених пухлин показано здатність препарату пригнічувати ріст пухлинних клітин та їх метастазування, збільшувати тривалість життя тварин. Так, однократна ін'єкція циклофосфаміду спільно з прийомом «Лікопиду» значно пригнічує ріст карциноми легень Льюїса. У доклінічних дослідженнях комбінація протипухлинних препаратів і «Лікопиду» повністю вилікувала від тімоми EL-4, саркоми Mc-11 [11]. Отже, основними механізмами дії МДП є активація імунітету через стимуляцію макрофагів, індукцію експресії специфічних антигенів на поверхні пухлинотрансформованих клітин, потенціювання ефекту цитостатиків, активація гемопоезу. Наявність цих ефектів дає можливість обґрунтувати доцільність використання лікопиду в терапії пухлин.

Сьогодні накопичено великий клінічний досвід успішного застосування препарату в лікуванні онкологічних хворих. Так, при включенні «Лікопиду» в комплексну терапію хворих із аденокарциною ендометрію суттєво поліпшувалася ЯЖ пацієнток. Втома, зниження апетиту, головний

біль, нудота, субфебрильна температура тіла спостерігалися у 37 % пацієнток, які не отримували імунокоригуючої терапії, тоді як серед хворих, що приймали лікопід, лише 23 % мали такі побічні ефекти. У групі пацієнток, які отримували «Лікопід», зафіксовано зменшення частоти променевого циститів і ректитів. Відзначено також, що при терапії аденокарциноми ендометрію без імунологічного супроводу у пацієнток зберігалися істотні зміни імунного статусу, тоді як в разі застосування «Лікопиду» не відбувалося значних імунопатологічних змін, а показники гемопоезу незначно знижувалися і відновлювалися до вихідних значень набагато швидше. Вміст Т-лімфоцитів (CD3+) та їх субпопуляцій (CD4+, CD8+), а також В-лімфоцитів (CD19+) у крові хворих, які отримували «Лікопід», був істотно вищий, ніж у пацієнток, яким не проводилася імунокоригуюча терапія [12]. Включення «Лікопиду» в стандартну схему лікування хворих на рак тіла матки (РТМ) дало змогу поліпшити ЯЖ пацієнток, що виявлялося у більш високих показниках фізичної активності, зниженні вираженості тривоги і депресивних реакцій [13].

Доведено доцільність застосування «Лікопиду» у хворих на рак грудної залози (РГЗ) при проведенні ад'ювантної хіміотерапії. Застосований режим включав 10 мг «Лікопиду» *per os* 1 раз на добу протягом 10 дн в інтервалах між курсами ПХТ за схемою FAC [14].

Вивчено вплив «Лікопиду» на показники периферичної крові онкологічних хворих із різною локалізацією та поширеністю пухлинного процесу, які перебували на хіміотерапевтичному, променевому та хіміопроменевому лікуванні. Отримані результати свідчили про те, що проведення гемостимулюючої терапії «Лікопідом» в онкологічних хворих із лейкопенією III–IV ступеня, що розвинулася після закінчення курсу консервативного протипухлинного лікування, призводить до збільшення рівня лейкоцитів периферичної крові, кількості нейтрофілів і лімфоцитів, а у хворих із лейкопенією I–II ступеня сприяє збереженню показників периферичної крові на початковому рівні, що дає змогу проводити специфічне лікування в повному обсязі [15].

«Лікопід» у комплексі з антибактеріальними та противірусними засобами з успіхом застосовується для лікування інфекційних ускладнень в онкологічних хворих. Так, призначення «Лікопиду» в комплексній терапії бешихи й подальшій профілактиці рецидивів стрептококової інфекції у хворих на поширений РГЗ приводило до достовірного зниження частоти епізодів бешихи і супроводжувалося позитивною динамікою імунологічних показників [16]. Доведено ефективність застосування імуномодулятора «Лікопиду» для профілактики і лікування інфекційних ускладнень, які розвинулися у хворих із поширеним пухлинним процесом шлунково-кишкового тракту і легень. Рекомендовано схему прийому препарату в дозі 10 мг 1 раз на добу протягом 7–10 днів [17].

Український препарат «Ліастен», основною діючою речовиною якого є мурамілпентапептид клітинної стінки *Lactobacillus delbrueckii*, було апробовано у багатьох провідних клініках. Так, в Інституті онкології НАМН України у відділенні ПТ під керівництвом проф. В. С. Іванкової і проф. Ю. Я. Гриневича проведено клінічні дослідження з вивчення дії медичного препарату «Ліастен» при ПХТ в онкологічних хворих. У дослідження було включено пацієнтів із РГЗ, РТМ та раком шийки матки II–III стадій. Усім хворим проводили ПХТ відповідно до стандартних протоколів лікування і вводили «Ліастен» по 200 мг внутрішньом'язово один раз на сім діб, максимальною дозою 1000 мг за п'ять ін'єкцій. Після 2–3-ї ін'єкції «Ліастену» при ПХТ хворі відзначали зменшення болю, слабкості, а рівні лейкоцитів і лімфоцитів були у межах норми протягом усього курсу протипухлинного лікування, що дало змогу провести курс терапії в запланованому обсязі та без вимушеної перерви. У результаті численних відкритих багатоцентрових досліджень ефективності та безпеки «Ліастену» в комплексній терапії хворих на злоякісні новоутворення було доведено, що препарат за основними показниками дорівнює закордонним МДП, а по ряду показників навіть перевершує їх. Препарат знижує частоту розвитку первинних лейко- та лімфопеній, а також достовірно підвищує рівень лейкоцитів периферичної крові до моменту закінчення курсу цитотоксичної терапії у пацієнтів із вторинними лейкопеніями. Порівняння імунологічних показників онкологічних хворих до та після лікування «Ліастеном» і показників пацієнтів, яким цей препарат не призначався, показало, що «Ліастен» чинить коригуючу дію на субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові, підвищує природну кілерну та фагоцитарну активність, а також спонтанну продукцію макрофагальними клітинами периферичної крові ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП [18].

«Тактивін» і «Тималін» є родоначальниками лінійки препаратів тимусу першого покоління і являють собою комплекс пептидів, екстрагованих із тимусу великої рогатої худоби. При стійких порушеннях Т-клітинного імунітету, що виникають при інфекційних і гнійних процесах, лімфопроліферативних захворюваннях та туберкульозі застосування препаратів нормалізує кількісні й функціональні показники Т-лімфоцитів, стимулює продукцію  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонів, відновлює активність Т-кілерів і стовбурових гемопоетичних клітин [19]. У лікуванні онкологічних пацієнтів препарат «Тактивін» застосовується на всіх етапах протипухлинної терапії. Застосування «Тактивіну» до початку протипухлинного лікування сприяє згасанню симптомів інтоксикації, за його допомогою вдається також відновити чутливість до хіміопрепаратів. При застосуванні «Тактивіну» у хворих на РГЗ, РТМ, рак легенів при ПТ; у хворих на РГЗ і лімфогранулематоз при ПХТ; у післяопераційному періоді; після ПТ й між курсами ПХТ при меланобластомі та карциномі різної локалізації всіма дослідниками відзначається підвищення стійкості

лейко- та лімфопоезу, збереження або відновлення відповіді лімфоцитів на мітогенні стимули. Використання «Тактивіну» приводило до зниження частоти ускладнень при проведенні ПТ та ПХТ [20]. «Тималін» має імуномодуючу, протиінфекційну, протипухлинну дію та стимулює процеси регенерації. Його рекомендується використовувати в онкологічних хворих при станах, пов'язаних із пригніченням імунітету та кровотворення після проведення ПТ або ПХТ, а також із метою профілактики інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді та при проведенні ПТ або ПХТ.

Клінічна ефективність препаратів тимусу першого покоління не викликає сумніву, але у них є один недолік: вони являють собою нерозділену суміш біологічно активних пептидів, склад якої досить важко стандартизувати. Внаслідок цього прогрес у галузі лікарських засобів тимусного походження йшов по лінії створення препаратів другого та третього покоління, які є синтетичними аналогами природних гормонів тимуса. Так, створено «Імунофан» — синтетичний гексапептид, аналог ділянки 32–36 тимопоетину [2, 21]. «Імунофан» активує проліферацію та диференціювання Т-клітин шляхом посилення продукції ІЛ-2 та його рецепції чутливими клітинами. Крім того, він має регулюючий ефект на синтез ФНП- $\alpha$  макрофагами та сприяє відновленню продукції гормону тимуліну [22].

Дія «Імунофану» починається через 2–3 год після введення (швидка фаза) і триває до 4 міс (проміжна і повільна фази). Під час швидкої фази, тривалість якої становить 2–3 доби, перш за все виявляється детоксикаційний ефект препарату. Антиоксидантний захист організму посилюється шляхом стимуляції продукції церулоплазміну та лактоферину, підвищення активності каталази. За час проміжної (середньої) фази, яка починається через 2–3 доби і триває 7–10 діб, відбувається посилення фагоцитарної реакції. Повільна фаза дії препарату починається з 7–10-ї доби після введення і триває до 4 міс, вона полягає в нормалізації основних показників клітинного та гуморального імунітету. Таким чином, «Імунофан» має широкий спектр регуляторної дії, а його клінічна ефективність ґрунтується на здатності частково або повністю відновлювати показники Т-клітинної та фагоцитарної ланки імунітету, нормалізувати продукцію прозапальних медіаторів, забезпечувати корекцію окисно-антиоксидантної системи [23]. Ефект детоксикації у поєднанні з корекцією показників клітинної та гуморальної ланки імунітету особливо важливий у лікуванні онкологічних хворих. У літературі є дані про ефективність «Імунофану» як в режимі монотерапії, так і в комплексному лікуванні хворих на РГЗ, саркому Капоші, аденокарциному ендометрію [24, 25]. Так, застосування препарату у схемах імунокоригуючої терапії в дозі 50 мкг/добу, 10 ін'єкцій на курс у 127 хворих на РГЗ сприяло нормалізації кількості CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів, подовженню ремісії та поліпшенню ЯЖ пацієнток [1].

До групи хімічно чистих низько- і високомолекулярних сполук належить досить велика кількість препаратів, отриманих у результаті спрямованого хімічного синтезу. Низка цих препаратів успішно використовується в лікуванні онкологічних хворих. Один із найефективніших препаратів, що часто призначається, є поліоксидоній (азоксимера бромід). Крім імуномодулюючої дії, поліоксидоній має антиоксидантні, детоксикуючі та мембранопротекторні фармакологічні ефекти. Препарат застосовують як на тлі, так і після закінчення комплексної терапії.

При використанні поліоксидонію у поєднанні з традиційними курсами терапії у хворих на рак легені, товстої кишки, РГЗ, меланому шкіри, гематологічні злоякісні захворювання відзначається нормалізація показників імунної системи (CD3+, CD4+, CD16+-лімфоцитів), суттєве зниження частоти гнійно-септичних ускладнень, більш тривала ремісія та істотне поліпшення ЯЖ [26]. На сьогодні встановлено, що поліоксидоній активує у клітинах пухлини експресію гена, що кодує білок MDA5. У свою чергу, білок MDA5 запускає в ракових клітинах активацію інтерферон-регулюючого фактора 3 (IRF-3) й каспази 3 (CASP3), що приводить до вироблення інтерферонів (ІФ) першого типу й активації ефекторних функцій НК-клітин і/або цитотоксичних Т-лімфоцитів та, відповідно, до ефективної протипухлинної відповіді [27]. Так, за результатами міжнародного дослідження з оцінки впливу поліоксидонію на пацієток із РГЗ, яке було проведене співробітниками НМІЦ онкології імені М. М. Блохіна (Росія), співробітниками Інституту регенеративної медицини і біотерапії (IRMB) і Національного інституту охорони здоров'я та медичних досліджень (INSERM) (Франція), було показано, що лікування поліоксидонієм протягом тижня викликало позитивні патологічні зміни у 6 з 20 пацієнтів із РГЗ, включаючи повну відповідь у пацієнтки з тричі негативним раком. Наявність позитивного ефекту корелювала зі збільшенням інфільтрації пухлини CD4+-Т-лімфоцитами [28]. В аналогічному дослідженні за участю 75 хворих на РГЗ, які отримували поліоксидоній в дозі 12 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу за 7, 5, 3, 2 дн до та в день операції, частка випадків із лікувальним патоморфозом I ступеня становила 58%, II ступеня — 6%. Лікувальний патоморфоз у метастатично змінених лімфатичних вузлах спостерігався в 22,7% випадків [29]. Багатоцентрове проспективне відкрите неінтервенційне післяреєстраційне дослідження безпеки застосування азоксимеру броміду проведено і в Європейському Союзі (Словаччина). Дослідження включало 502 хворих із 15 дослідницьких центрів. Воно було завершено в 2017 р., й профіль безпеки препарату підтверджений у всіх хворих, яких було включено у дослідження. За результатами всіх проведених клінічних досліджень розроблено схему застосування азоксимеру броміду в онкологічній практиці [30]. Таким чином,

до сьогоднішнього дня накопичено великий науковий і клінічний матеріал, що дає змогу розглядати поліоксидоній як перспективний препарат для супровідного лікування онкологічних хворих.

Особливу групу ІМ становлять цитокіни (інтерферони, інтерлейкіни, ФНП, колонієстимулюючий фактор), дія яких пов'язана не тільки зі впливом на імунокомпетентні клітини, але й на процеси апоптозу та ангиогенезу. Дотепер найкращі результати при лікуванні онкологічних захворювань дає комбінування традиційних методів лікування з цитокінотерапією, яка знижує негативний вплив хіміотерапії на імунну систему та зменшує токсичність деяких хіміопрепаратів. Крім того, при комбінованому лікуванні цитокіни допомагають долати резистентність пухлинних клітин до хіміотерапії, істотно підвищуючи її ефективність [31].

Ключовим цитокіном як вродженого, так і адаптивного імунітету є інтерферон гамма (ІФ- $\gamma$ ). Він відіграє центральну роль у захисті організму від патогенних мікроорганізмів і є необхідним компонентом системи імунологічного нагляду й регулювання пухлинного росту [32]. Під впливом ІФ- $\gamma$  Т-лімфоцити з хелперною спрямованістю набувають здатності синтезувати ІЛ-2, ІЛ-12 та ряд інших цитокінів, які потенціюють клітинний імунітет. ІФ- $\gamma$  підвищує експресію на поверхні пухлинних клітин антигенів головного комплексу гістосумісності (МНС) I та II класів, наявність якого необхідна для розвитку специфічної протипухлинної відповіді. ІФ- $\gamma$  чинить також пряму антипроліферативну дію на пухлинні клітини й індукує їх апоптоз. Протипухлинну дію ІФ- $\gamma$  пов'язано також з його здатністю активувати НК-клітини, цитотоксичні Т-лімфоцити й макрофаги. Скоріш за все, виражений протипухлинний ефект ІФ- $\gamma$  обумовлено комбінацією його імуномодулюючої активності з прямою антипроліферативною дією на пухлинні клітини [33].

Препарати на основі ІФ- $\gamma$  виробляються у США, Німеччині, Росії. На вітчизняному ринку фармпрепаратів застосовується «Інгарон» — рекомбінантний ІФ- $\gamma$  людини, отриманий шляхом мікробіологічного синтезу в рекомбінантному штамі *Escherichia coli* та очищеного хроматографією. «Інгарон» застосовують як у монотерапії, так і при комплексній терапії онкологічних хворих, у тому числі в комбінації з ПХТ.

Так, результати клінічного дослідження Р. Allavena et al. [34] показали протипухлинний ефект місцевої інтраперитонеальної імунотерапії рекомбінантним ІФ- $\gamma$  людини в дозі 0,5 мг тричі на тиждень альтернуючими курсами із тижневими перервами (9 разів) при рецидивуючій карциномі яєчників. Клінічний ефект був пов'язаний із посиленням експресії молекул гістосумісності на поверхні пухлинних клітин і накопиченням цитотоксичних CD8+-Т-лімфоцитів у зоні ураження.

Дані рандомізованого контрольованого клінічного дослідження G. H. Windbichler et al. [35] за участю 148 жінок продемонстрували

ефективність системної імунотерапії рекомбінантним ІФ- $\gamma$  людини в дозі 0,1 мг підшкірно на 1, 3, 5, 15, 17 і 19-ту добу кожного 28-денного циклу як першої лінії консервативного лікування раку яєчників після хірургічної операції з досягненням збільшення періоду без прогресування.

При лікуванні 39 хворих на злоякісну меланому у 4 (10,3%) випадках було досягнуто повну регресію пухлини, у 9 (23,1%) – часткову; у 16 (41,0%) відзначено стабілізацію хвороби на термін не менше 3 міс. Зіставлення результатів лікування із включенням «Інгарону» в режим ПХТ та контрольної групи (без «Інгарону») показало, що як частота досягнення об'єктивного ефекту (повний + частковий) 33,3% проти 20,9%, так і лікувального (повний + частковий + стабілізація хвороби) була більше серед хворих, які отримували «Інгарон». Визначення субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові пацієнтів із меланою показало, що практично в усіх хворих до лікування спостерігалися порушення процентного вмісту НК-клітин (CD16+). Це виражалося як у збільшенні показника вище норми, так і в зниженні. Після двох курсів лікування спостерігалася нормалізація кількості цих клітин у всіх хворих. При цьому цитотоксична активність НК-клітин зростала порівняно з вихідним рівнем [36].

У лабораторії клінічної імунології пухлин НДІ клінічної онкології ФДБУ «НМДЦ онкології ім. М. М. Блохіна РАМН» вивчено вплив терапії «Інгароном» у поєднанні з ПХТ на субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові та цитотоксичну активність НК-клітин хворих на меланому, РГЗ та рак шийки матки на різних етапах лікування. «Інгарон» вводили пацієнтам щодня в дозі  $500 \times 10^3$  МО протягом п'яти днів. Далі хворі отримували різні схеми ПХТ залежно від нозологічної форми, потім знову використовували «Інгарон». Результати проведеного дослідження показали, що «Інгарон» має імуномодулюючу дію при лікуванні хворих на меланому, рак шийки матки та РГЗ. Під дією препарату визначено тенденцію до підвищення кількості лімфоцитів, що експресують CD5+, нормалізації процентного вмісту CD3+, CD71+, CD25+ і HLA-DR+ лімфоцитів. Найбільш цікавим видається вплив «Інгарону» на НК-клітини. Застосування препарату приводить до нормалізації як підвищеного, так і зниженого процентного вмісту CD16+ клітин. При цьому цитотоксична активність НК-клітин зростає [37]. Отримані дані свідчать про те, що «Інгарон» може відігравати важливу роль у підвищенні результативності клінічного ефекту терапії онкологічних хворих.

ФНП є одним із основних регуляторів імунної та запальної відповіді на пухлину і має виражений цитотоксичний, цитостатичний та імуномодулюючий ефекти. Цей цитокін синтезується головним чином макрофагами, дендритними клітинами, лімфоцитами і впливає як на вроджений, так і на адаптивний імунітет. Він здатний активувати

T-клітини і дендритні клітини, що сприяє посиленню протипухлинної адаптивної імунної відповіді.

«Рефнот» – ФНП-тимозин- $\alpha 1$  рекомбінантний (ФНП-Т) являє собою унікальну гібридну молекулу двох біологічно активних агентів: цитокіну ФНП і гормону тимозину. У численних наукових дослідженнях було доведено унікальні імуномодулюючі властивості цього препарату в онкологічних хворих. Його відмінна від інших відомих ІМ риса полягає в позитивному впливі одночасно на дві клітинні популяції – T- і НК-клітини, які є провідними у протипухлинному імунітеті [38].

У роботі З. Г. Кадагидзе та ін. [39] подано результати дослідження впливу «Рефнота» в поєднанні з ПХТ на основні імунні показники у хворих на дисеміновану меланому шкіри (ДМК) на різних етапах лікування. У дослідження було включено пацієнтів з ДМК, які раніше не отримували лікування з приводу хвороби. Усім їм «Рефнот» вводився в дозі 100–400 тис. МО у 1–5-й дні підшкірно з дводенними перервами протягом 2–4 тиж. Починаючи з 3-го або 5-го тижня призначали ПХТ. Продемонстровано позитивний вплив монотерапії «Рефнотом» і його комбінації з ПХТ на субпопуляції лімфоцитів, що відіграють основну роль в протипухлинному імунітеті. Відзначено тенденцію до підвищення у частини хворих зниженої кількості CD3+, CD3+, CD8+ T-лімфоцитів, нормалізацію кількості НК-клітин і підвищення їх цитотоксичної активності.

В іншому дослідженні ФНО-Т застосовувався у 30 хворих на РГЗ ІІВ–ІІІВ стадій в комбінації з ПХТ. ФНО-Т вводився перитуморально в дозі 200 000 МО в 1–5-й дні кожного курсу лікування. Результати показали достовірне підвищення частоти досягнення об'єктивного протипухлинного ефекту за рахунок збільшення випадків повної регресії пухлини. Введення ФНО-Т дало змогу досягти збільшення числа спостережень лікувального патоморфозу ІІІ–ІV ступенів, поліпшити безрецидивну виживаність хворих на РГЗ на стадіях ІІВ–ІІІВ на 20% порівняно з пацієнтками, які отримували стандартну ПХТ. Уведення ФНО-Т справляло також імунопротекторну дію на В-клітинну ланку імунної системи і сприяло збереженню процентного вмісту CD3+ і CD8+ лімфоцитів [40]. Доведено ефективність, доцільність і безпеку застосування «Рефноту» при лікуванні пацієнток із тричі негативним метастатичним РГЗ. «Рефнот» достовірно збільшував виживаність без прогресування і частоту об'єктивних відповідей порівняно зі стандартною схемою лікування, достовірно не змінюючи профіль безпеки терапії [41]. Отримані дані підтверджують здатність цього препарату позитивно впливати на основні показники протипухлинного імунітету і відкривають нові перспективи в терапії хворих зі злоякісними пухлинами.

Одними з найефективніших ІМ природного походження, які доволі часто призначаються онкологічним хворим, є препарати «Ербісол», «Екстра ербісол», «Ербісол Ультрафарм». До їхнього складу

входить низькомолекулярний комплекс природних органічних сполук негормонального походження (олігопептиди, глікопептиди, нуклеотиди, амінокислоти), отриманий із тваринної ембріональної тканини. Препарати містять низькомолекулярні фрагменти мембранних глікопротеїнів, що виконують функцію маркерів фізіологічного стану клітин. Такі глікопротеїни в нормальних умовах мають мінімальну імуногенність, але при порушеннях гомеостазу синтезуються на клітинній мембрані зі зміненою структурою і, змінюючи свою імуногенність, активізують контролюючі системи організму, відповідальні за пошук та усунення патологічних змін в органах і тканинах. Однією з таких контролюючих систем організму є імунна. Препарати класу «Ербісол» активують клітини макрофагального ряду, кілерні клітини (НК-клітини, Т-кілери), відновлюють баланс активності Th1- і Th2-лімфоцитів, тим самим гармонізуючи стан клітинного й гуморального імунітету [42].

«Ербісол» зарекомендував себе як препарат супроводу при ПХТ та ПТ, який забезпечує антиоксидантний, мембраностабілізуючий, радіопротекторний, детоксикаційний ефект, завдяки чому пацієнти легше переносять високодозне лікування.

Препарат «Ербісол Ультрафарм» більш агресивний по відношенню до злоякісних клітин, а його основний імуномодулюючий ефект виявляється перш за все завдяки впливу на НК-клітини (CD3+/16+/56+), Т-кілери (CD3+/16+/56+) і цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8+) [43].

Препарати класу «Ербісол» використовувалися в комплексному лікуванні хворих із різними злоякісними новоутвореннями. У дослідженні, яке включало 160 пацієнтів із солідними пухлинами (65 пацієнтів з місцево-поширеним раком прямої кишки, 43 — з раком шлунка, 29 — з недрібноклітинним раком легені та 23 — з раком підшлункової залози), застосування препарату «Ербісол» у поєднанні з ад'ювантною ПХТ збільшувало загальну трирічну виживаність хворих на рак шлунка, медіану виживаності пацієнтів на недрібноклітинний рак легені та тривалість періоду стабілізації захворювання у випадках із нерезектабельним раком підшлункової залози [44].

Включення препарату «Ербісол Ультрафарм» у базисну терапію хворих із метастатичним ураженням печінки при колоректальному раку істотно зменшувало прояви синдрому інтоксикації після проведеної ПХТ, приводило до зниження активності АЛТ, білірубину, сприяло зменшенню вираженості суб'єктивних скарг і збереженню ЯЖ пацієнтів при лікуванні [45].

При застосуванні препарату «Ербісол Ультрафарм» при комплексному лікуванні хворих на рак підшлункової залози встановлено, що його включення у базисну терапію сприяє зменшенню вираженості суб'єктивних скарг, покращує ЯЖ хворих, забезпечує зниження наслідків проведення ПХТ і збільшує тривалість стабілізації хвороби та загального виживання [46].

Накопичені дані дають змогу вважати за доцільне застосування імунокорекції на різних етапах протипухлинного лікування при дотриманні певних критеріїв призначення імуномодулюючих препаратів.

Перш за все найбільш обґрунтованим є використання імунотропних препаратів після видалення первинної пухлини навіть за наявності метастазів, оскільки підвищення протипухлинної резистентності досягається за відсутності в організмі хворого пухлинних клітин або наявності їх в мінімальній кількості. Результати імунологічних досліджень показали, що у зв'язку з особливою складністю функціонування імунної системи при пухлинному рості велике значення має оцінка імунного статусу з максимально повним урахуванням імунологічних параметрів у процесі лікування.

Оскільки більшість ІМ мають добре вивчені механізми дії із переважним впливом на ту чи іншу ланку імунної системи, оцінка параметрів імунної системи у кожному конкретному випадку є необхідною для подальшого призначення відповідного препарату або їх комбінацій.

Водночас можливості та цілі проведення супровідної імунотерапії в онкологічних хворих слід розглядати з урахуванням етапу лікування. У ранньому післяопераційному періоді доцільно застосовувати засоби, які впливають на клітини системи мононуклеарних фагоцитів для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень. До таких препаратів належать: «Лікопід», «Ліастен», «Імунофан», поліоксидоній. Обґрунтовано також застосування препаратів «Тактивін» і «Тималін», які впливають на проліферацію та диференціювання Т-клітин, посилення продукції ІЛ-2 і його рецепції чутливими клітинами. Під час ПТ та ПХТ перевагу слід надавати препаратам, які мають антиоксидантну дію та здатні попереджати розвиток лейкопенії, а саме — поліоксидонію, «Ербісолу». Для корекції ускладнень, спричинених ПТ, бажано призначати препарати із антиоксидантною та репаративною дією («Імунофан», поліоксидоній). У поєднанні з ПХТ для посилення специфічної протипухлинної відповіді доцільно застосовувати «Інгарон» та «Рефнот». Універсальними препаратами супроводу можуть служити ІМ з додатковими властивостями (дезінтоксикаційними, антиоксидантними), для яких доведено можливість поліпшення ЯЖ онкологічних хворих. Такими препаратами є поліоксидоній та «Ербісол».

Отже, застосування супровідної імунотерапії у комплексному лікуванні онкологічних хворих є важливим завданням, яке вимагає зваженого підходу. Найскладнішими питаннями залишаються такі: визначення клінічної доцільності призначення імунокоригуючого лікування та оцінка його ефективності. Тому розробка стандартів імунологічного супроводу з урахуванням стану імунної системи, етапу лікування, індивідуальних особливостей пацієнта є актуальним завданням на сьогодні та вимагає проведення подальших клінічних й наукових досліджень.

## Список літератури

1. Новиков В. И., Власов А. А. Применение иммунокоррекции в лечении опухолей молочной железы // Вятский медицинский вестн. 2016. Т. 51, № 3. С. 8–15.
2. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Механизм действия и клиническое применение иммуномодуляторов // Аллергология, астма и клиническая иммунология. 2003. № 8. С. 43–49.
3. Пинегин Б. В., Пащенко М. В. Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов // Иммунология. 2019. Т. 40, № 3. С. 65–71. doi: 10.24411/0206-4952-2019-13007
4. Muramyl dipeptide mediated activation of human bronchial epithelial cells interact with basophils: a novel mechanism of airway inflammation / H. N. Qiu et al. // Clinical and Experimental Immunology. 2013. № 172. P. 81–94. doi: 10.1111/cei.12031
5. Anderson P. M. Immune therapy for sarcomas // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2017. № 995. P. 127–140. doi: 10.1007/978-3-319-53156-4\_6
6. Mifamurtide for the treatment of nonmetastatic teosarcoma / K. Ando et al. // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2011. Vol. 12, № 2. P. 285–292. doi: 10.1517/14656566.2011.543129.
7. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность // Иммунология. 2020. Т. 41, № 2. С. 103–106. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106
8. Пинегин Б. В., Хаитов Р. М. Современные принципы создания иммуностропных лекарственных препаратов // Иммунология. 2019. Т. 40, № 6. С. 57–62. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16008
9. Структурные особенности селективных и неселективных агонистов NOD-рецепторов / Ю. А. Дагиль и др. // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 6. С. 705–714. doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-705-714
10. Иммуномодуляция: история, тенденция развития, современное состояние и перспективы / В. М. Манько и др. // Иммунология. 2002. Т. 23, № 3. С. 132–138.
11. Ликопид в иммунотерапии опухолей: обзор экспериментальных исследований / И. Г. Козлов и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011. Т. 10, № 2. С. 32–38.
12. Зинченко М. В. Применение ликопида и виферона в процессе лучевого лечения больных аденокарциномой эндометрия // Вопросы онкологии. 2006. Т. 4, № 52. С. 183–186.
13. Прохач Н. Е. Вплив супровідної імунотерапії на якість життя хворих на рак тіла матки з порушеннями балансу цитокінів // Експериментальна і клінічна медицина. 2012. № 2. С. 169–173.
14. Феденко А. А. Влияние некоторых иммуномодуляторов на иммунную систему и переносимость адьювантной химио- или химиолучевой терапии у больных раком молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. М., 2007. 26 с.
15. Изучение влияния препарата «Ликопид» на показатели периферической крови онкологических больных (отчет о клинических испытаниях) / Ликопид в онкологии: сб. науч. ст. М., 2008. С. 21–28.
16. Чернецова Л. Ф., Зотов П. Б., Наумов М. М. Иммунотерапия в лечении рожистой инфекции у больных распространенным раком молочной железы / Ликопид в онкологии: сб. науч. ст. М., 2008. С. 48–55.
17. Чернецова Л. Ф., Зотов П. Б. Иммунотерапия сопровождения ликопидом больных с распространенными формами злокачественных новообразований / Ликопид в онкологии: сб. науч. ст. М., 2008. С. 29–38.
18. Зайков С. В., Шпилевая С. И. Перспективы применения иммуномодуляторов мурамилпептидного ряда в онкологии // Рациональная фармакотерапия. 2007. Т. 3, № 4. С. 56–59.
19. Иммунотерапия. Руководство для врачей; под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова, А. Е. Шульженко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с.
20. Тактивин – природный иммунокорректор. Клиническое применение / В. Я. Арион и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2007. № 4. С. 11–26.
21. Лусс Л. В., Мартынов-Радушинский А. А. Вторичная иммунная недостаточность. Всегда ли нужны иммуномодуляторы? // Медицинский совет. 2014. № 2. С. 40–45. doi: 10.21518/2079-701X-2014-2-40-45
22. Т-зависимые иммунорегуляторные эффекты полиоксидония и имунофана (обзор литературы) / Г. Ю. Стручко и др. // Вестн. Чувашского университета. 2010. № 3. С. 140–145.
23. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / В. В. Лебедев и др.; под ред. В. И. Покровского. М.: Праминко, 1998. 119 с.
24. Венедиктова М. Г. Применение «Тактивина» и «Имунофана» при лечении больных аденокарциномой эндометрия // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001. Т. 64, № 5. С. 46–49.
25. Новикова Н. В. Терапия больных саркомой Капоши имунофаном с учетом состояния иммунной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.14. М., 2002. 24 с.
26. Гривцова Л. Ю. Активатор клеточно-опосредованного иммунитета – азоксимера бромид. Возможности в онкологической практике // Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных: материалы II науч.-практ. онлайн-конф. (г. Обнинск, 21–22 мая 2020 г.) Обнинск, 2020. С. 35–47.
27. Вакцины «Гриппол» и «Ваксигрип» активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии ТНР1 / Т. М. Соколова и др. // Евразийский Союз Ученых. 2016. № 26. С. 61–63.
28. Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer / C. Alexia et al. // Frontiers in Immunology. 2019. Vol. 10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6892947/>.doi: 10.3389/fimmu.2019.02693
29. Влияние иммуноадьювантов на течение рака молочной железы у больных с операбельным раком молочной железы / М. М. Васильева и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. Т. 14, № 4. С. 20–23. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-20-23
30. Pruzinec P., Chirun N., Sveikata A. The Safety Profile of Polyoxidonium in Daily Practice: Results from Postauthorization Safety Study in Slovakia // Immunotherapy. 2018. Vol. 10, № 2. P. 131–137. doi: 10.2217/imt-2017-0116

31. Брюзгин В. В., Платинский Л. В. Роль цитокинов в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитокиновых препаратов Рефнот® и Ингарон® при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами // Современная онкология. 2014. Т. 16, № 1. С. 70–75.
32. The role of IFN gamma: in protection against tumor development and cancer immunoediting / H. Ikeda et al. // Cytokine Growth Factor Reviews. 2002. № 13. P. 95–109. doi: 10.1016/s1359-6101(01)00038-7
33. Ling Ni, Jian Lu. Interferon gamma in cancer immunotherapy // Cancer Medicine. 2018. № 7. P. 4509–4516. doi: 10.1002/cam4.1700
34. Intraperitoneal recombinant gamma-interferon in patients with recurrent ascitic ovarian carcinoma: modulation of cytotoxicity and cytokine production in tumor-associated effectors and of major histocompatibility antigen expression on tumor cells / P. Allavena et al. // Cancer Research. 1990. Vol. 50, № 22. P. 7318–7323.
35. Interferon-gamma in the first-line therapy of ovarian cancer: a randomized phase III trial / G. H. Windbichler et al. // Br. J. of Cancer. 2000. Vol. 82, № 6. P. 1138–1144. doi: 10.1054/bjoc.1999.1053
36. Химиотерапия диссеминированной меланомы кожи с включением ингарона (γ-интерферона). Клинико-иммунологическое исследование / М. Е. Абрамов и др. // Российский биотерапевтический журн. 2009. Т. 8. № 1. С. 64–74.
37. Кадагидзе З. Г., Славина Е. Г., Черткова А. И. Интерферон-гамма в онкологии // Фарматека. 2013. № 17. С. 46–49.
38. Влияние рекомбинантного фактора некроза опухоли тимозин-α1 на ангиогенез у больных диссеминированной меланомой кожи / И. А. Королева и др. // Медицинский совет. 2017. № 6. С. 146–151.
39. Влияние «Рефнота» на иммунитет у онкологических больных / З. Г. Кадагидзе и др. // Фарматека. 2015. № 8. С. 16–20.
40. Рекомбинантный фактор некроза опухоли тимозин-α1: влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии и неоангиогенез при раке молочной железы / Л. Ю. Владимирова и др. // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63, № 1. С. 76–81. doi: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-1-76-81
41. Илюшин А. Л., Красная Я. Л., Шабалкин П. И. Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнот® (фактор некроза опухолей — тимозин-1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы // Медицина. 2019. Т. 7, № 3. С. 138–149. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-138-149
42. Влияние препаратов класса ЭРБИСОЛ на продукцию цитокинов и экспрессию поверхностных маркеров клеток крови у здоровых доноров и онкологических пациентов / А. Н. Николаенко и др. // Евразийский онкологический журн. 2016. Т. 4, № 1. С. 79–89.
43. Николаенко А. Н. Фармакологические особенности высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «Эрбисол®» // Практикующий лікар. 2018. Т. 7, № 2. С. 5–15.
44. Клинические аспекты использования препаратов класса «Эрбисол®» в комплексной терапии солидных опухолей / Максимьяк Г. И. и др. // Онкология. 2010. Т. 12, № 3. С. 287–291.
45. Эффективность препарата «Эрбисол® Ультрафарм» в комплексном лечении пациентов с метастатическими поражениями печени / Г. И. Максимьяк и др. // Евразийский онкологический журн. 2016. Т. 4, № 3. С. 696–709.
46. Применение препарата «Эрбисол Ультрафарм» в лечении больных раком поджелудочной железы / Г. И. Максимьяк и др. // Онкология. 2019. Т. 21, № 1. С. 36–43. doi: https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-21-1-2019-g.7098

## СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н. Э. ПРОХАЧ, П. П. СОРОЧАН, М. В. ПОЛОЗОВА, И. А. ГРОМАКОВА, Е. В. КУЗЬМЕНКО

Проведены анализ и обобщение существующих данных по применению сопроводительной иммунотерапии при противоопухолевом лечении онкологических больных. Сопроводительная иммунотерапия дает возможность нормализовать состояние иммунной системы пациента и смягчить побочные эффекты противоопухолевого лечения, что позволяет выполнить полную программу лечения без прерываний и улучшить качество жизни пациентов.

*Ключевые слова:* иммунотерапия, иммуномодуляторы, качество жизни, онкологические больные.

## CONCOMITANT IMMUNE THERAPY IN ONCOLOGY PRACTICE

N. E. PROKHACH, P. P. SOROCHAN, M. V. POLOZOVA, I. A. HRONAKOVA, O. V. KUZMENKO

The existing data on the use of concomitant immune therapy in antitumor treatment of cancer patients were analyzed and summarized. Concomitant immunotherapy allows the normalization of the patient's immune system and mitigate the side effects of anticancer treatment, that enables to perform a comprehensive program of treatment constantly and improve the quality of life of the patients.

*Key words:* immune therapy, immune modulators, quality of life, cancer patients.

Надійшла 19.05.2021